UNIVERSITE DE PARIS — FACULTE DE PHARMACIE

Année 1966 — Série E n° 153

T H E S E

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Doctorat d'Etat)

---

présentée et soutenue le

par

CLAUDE HIRSCH

CONTRIBUTION

A L'ETUDE DES VASODILATATEURS CORONARIENS ET PERIPHERIQUES

(APPLICATION A LA PHARMACODYNAMIE DES PHENYLIMINOOXADIAZOLES)

Jury : (MM. A. QUEVAUVILLER, Président
(Y. COHEN, Professeur
(H. RENAULT, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS FACULTE DE PHARMACIE

Année 1966 Série E n° 153

T H E S E

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Doctorat d'Etat)

---

présentée et soutenue le

par

CLAUDE HIRSCH

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES VASODILATATEURS CORONARIENS ET PERIPHERIQUES

(APPLICATION A LA PHARMACODYNAMIE DES PHENYLIMINOOXADIAZOLES)

Jury : (MM. A. QUEVAUVILLER, Président
(Y. COHEN, Professeur
(H. RENAULT, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

P E R S O N N E L D E L A
F A C U L T E D E P H A R M A C I E
D E P A R I S

A D M I N I S T R A T I O N

VALETTE G.	Doyen, O +
JANOT M.M.	Assesseur, O +
RAOUL Y.	Assesseur , +
RODINEAU L.	Secrétaire Général, +
FERRARI (Mme S.)	Attachée Principale,
JEANDEL L.	Attaché,
ESPINASSE (Mme M.L.)	Attachée,
PEILLON (Mme C.)	Attachée,
BRENN A.	Attaché, +
JACOB A.	Attaché, +

D O Y E N H O N O R A I R E

FABRE R.	Membre de l'Institut, C +

P R O F E S S E U R S H O N O R A I R E S

LAUNOY L.	O +,
FLEURY P.	O +,
PICON M.	O +,
BEDEL C.	+,
FABRE R.	Membre de l'Institut, C +

...

P R O F E S S E U R S

JANOT M.-M., O +, ...	Pharmacie Galénique (T)
VALETTE G., O +, ...	Pharmacodynamie (T)
PARIS R., +, ...	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale (T)
GUILLOT M., O +, ...	Physique (T)
GAUTIER J.-A., O +, ...	Chimie organique (T)
LAMBIN (Mlle S.) +, ...	Microbiologie (T)
RAOUL Y., +, ...	Physiologie (T)
COURTOIS J. +, ...	Chimie biologique (T)
DOMANGE L., O +, ...	Chimie Générale et Minérale (T)
TRUHAUT R., O +, ...	Toxicologie et Hygiène industrielle (T)
MORETTE A., +, ...	Hydrologie (T)
CAVIER R., +, ...	Parasitologie (T)
QUEVAUVILLER A., +, ...	Hygiène et Education sanitaire (T)
MOREAU R., +, ...	Pharmacie chimique (T)
GERMAN A., ...	Virologie et Sérologie (T)
PIETTE M., +, ...	Biologie sanguine (T)
MALANGEAU P., ...	Chimie analytique (T)
GIRARD M., +, ...	Biochimie Appliquée (T)
DILLEMANN G., ...	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
DEYSSON G., ...	Botanique (T)
FLAHAUT J., ...	Minéralogie (T)
RENAULT J., ...	Chimie organique (T)
LE HIR A., ...	Pharmacie galénique
BOUDENE C., ...	Toxicologie et Hygiène industrielle (T)
LARUELLE P., ...	Physique
ROSSIGNOL P., ...	Pharmacodynamie
MANGEOT A., ...	Pharmacie galénique industrielle
DELAVEAU P., ...	Matière médicale
COHEN Y., ...	Sciences naturelles (pharmacodynamie)
RENAULT H., ...	Physique
BOURDON R., ...	Chimie analytique
REYNAUD P., ...	Pharmacie chimique

MAITRES DE CONFERENCES

LE MOAN G., ...	Toxicologie
PAOLETTI C., ...	Toxicologie
POISSON J., ...	Pharmacie galénique
DESVIGNES A., ...	Cryptogamie et technique bactériologique
PERCHERON F., ...	Chimie biologique
SAVEL J., ...	Biologie animale
BORY M., ...	Microbiologie
MIOCQUE M., ...	Chimie organique
GUIGNARD J.-L., ...	Botanique Générale
GOUNELLE J.-C., ...	Physiologie
BINET P., ...	Biologie animale
COMBET-FARNOUX C., ...	Chimie organique
PLAT (Mme M.), ...	Législation et Déontologie pharmaceutique
DELACOUX E., ...	Pharmacie Chimique
ADOLPHE C., ...	Physique
DIDRY J., ...	Mathématiques appliquées aux sciences expérimentales
GUERNET M., ...	Chimie analytique
KHODADAD P., ...	Chimie minérale
LEDOUBLE G., ...	Chimie minérale

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

ASTIN C. (F.F.)	Physique
AYMARD P. (F.F.)	C.E.S. Analyse appliquée au contrôle des médicaments. Section Biologie
BLANC (Mme J.)	Chimie organique
BONNET C. (F.F.)	Mathématiques
BOURNIQUE (Mlle C.) (F.F.)	Physiologie végétale
CARLIER A. (F.F.)	C.E.S. Pharmacie Galénique Industrielle

...

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

(s u i t e)

CENAC (Mme J.) (F.F.) ...	C.E.S. Parasitologie Pharmaceutique et Technique
CHARPENTIER (Mme M.)	Chimie préparation
CHARLES J. (F.F.)	Mathématiques
CHOIX (Mlle M.)	Pharmacie Galénique
DAGRON C.	Chimie organique
COMPAGNON P. (F.F.)	Chimie organique
DECAUDIN (Mlle M.T.)	Parasitologie
DREUX C.	C.E.S. Electrochimie appliquée à l'analyse
DUMANT G. (F.F.)	Chimie Préparation
ETIENNE J. (F.F.)	Physique
FLEURY (Mlle S.)	Chimie
GESTEAU P. +, ...	C.E.S. de Biochimie
GOURSAT (Mlle M.J.) (F.F.)	Botanique
GUERIN H. +, ...	Essais des drogues végétales
HAMON M.	Chimie analytique
HARISPE (Mme M.)	Chimie organique
HARISPE J. +, ...	Chimie organique
HAZEBROUCQ G.	Physique
HENRY J.	Chimie
HUBERT (Mme J.)	C.E.S. Bactériologie Pharmaceutique et Technique
HURON (Mme M.J.) (F.F.)..	Mathématiques
JUND (Mlle Y.)	C.E.S. Immunologie
LAROCHE J.	Physique
LEGER (Mme N.) (F.F.) ...	Zoologie
LELUC R.	Microbiologie
LEMONNIER A.	Chimie analytique
LONGEVIALLE (Mlle M.) (F.F.)	Botanique
LONGUEVALLE (Mlle S.) ...	Chimie analyses
MANDEREAU J. (F.F.)	C.E.S. Pharmacotechnie chimique et galénique
MARTIN-FRERE H.	Chimie organique
MORIN (Mlle H.)	C.E.S. Pharmacodynamie et essais biologiques des médicaments
MOSKOWITZ H.	Chimie organique
NOTTEGHEM (Mme M.) (F.F.)	Zoologie
NGUYEN PHU LICH (F.F.) ..	C.E.S. Toxicologie et études sanitaires

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

(s u i t e)

PERLES R.	C.E.S. Biochimie
PESTIS J. (F.F.)	Biologie animale
PINGUET (Mlle A.)(F.F.)..	C.E.S. analyse appliquée au contrôle des médicaments, Section Physico-Chimie
POULLAIN P.	C.E.S. Hématologie
POUSSET J.-L.(F.F.)	C.E.S. Pharmacotechnie chimique et galénique
PRAT (Mme M-T)(F.F.)	Mathématiques
RAYNAUD G.	Anatomie et histologie
RIVET J.	Physique
ROLLEN (Mlle A.) +, ...	Botanique
ROBERT (Mme M.)	C.E.S. Immunologie Générale et Appliquée
SEILLER (Mme M.) (F.F.)..	Pharmacie Galénique Industrielle
THUONG CONG TRIEU (F.F.).	Chimie analytique
YONGER J.	Chimie analytique

BIBLIOTHEQUE

RUYSSEN (Mlle Y.) +, ...	Conservateur en Chef, chargé de la Direction
LAVAUD (Mlle S.) +, ...	Conservateur
DESGRIPPES (Mme A.)	Conservateur
BOUYRESSE (Mlle A.M.) ...	Bibliothécaire

LEGENDE

+ Légion d'Honneur
O Officier
C Commandeur

...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0012

A la mémoire de mes Parents,

A ma Femme,

A mon Fils,

A ma Famille,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur QUEVAUVILLER

Professeur d'Hygiène et
d'Education Sanitaire

à la Faculté de Pharmacie,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui, au cours de nos recherches,
n'a cessé de nous guider et de
nous encourager,

en témoignage de respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Professeur Yves COHEN

Professeur sans chaire
à la Faculté de Pharmacie

qui nous a familiarisé avec
les techniques radiobiologiques
que nous avons mises en appli-
cation dans cette Thèse et qui
a bien voulu accepter de la juger.

Nous le prions de trouver ici
l'expression de nos remerciements
déférents.

A Monsieur le Professeur Henri RENAULT

Professeur sans chaire
à la Faculté de Pharmacie,

Pharmacien-Chef des
Hôpitaux de Paris,

qui nous avait jadis accueilli
dans son service de l'Hôpital
Saint-Antoine comme Interne,
et qui a bien voulu accepter
de juger cette Thèse,

en témoignage de reconnaissance.

Introduction

La chimie organique de synthèse a fourni à la thérapeutique un grand nombre de médicaments nouveaux. Bien loin de se ralentir, ce mouvement s'étend à des familles chimiques inconnues et c'est l'alliance du chimiste et du pharmacologue qui permet au clinicien de lutter avec des armes de plus en plus puissantes contre la maladie.

Ce travail est consacré à l'étude chimique, pharmacodynamique et métabolique d'une série nouvelle : les dialcoylaminoalcoyle phényl-3 imino-5 oxadiazoles 1.2.4 (46,47). Nous avons soumis à une étude plus approfondie certains homologues de cette famille, en nous arrêtant plus spécialement aux propriétés vasculaires mises en évidence.

Avant d'exposer nos recherches bibliographiques et expérimentales, nous tenons à remercier les membres du Jury qui ont accepté de juger cette Thèse : Monsieur le Professeur QUEVAUVILLER, qui nous a constamment guidé de ses conseils, Monsieur le Professeur Yves COHEN, qui nous a fait bénéficier de sa grande expérience en matière d'utilisation de radioéléments, Monsieur le Professeur Henri PINAULT, qui a bien voulu accepter de faire partie du Jury de notre Thèse. Nous tenons enfin à exprimer toute notre reconnaissance à Monsieur le Docteur STERNE pour les encouragements constants et les précieux conseils qu'il n'a cessé de nous donner tout du long de ce travail.

Enfin, nous devons à Monsieur Jan AMON d'avoir bénéficié de toutes facilités matérielles dans l'accomplissement de ce travail, nous l'en remercions bien sincèrement. Nous n'aurons garde d'oublier nos collaboratrices dont l'aide nous a été d'un très grand secours.

LES VASODILATATEURS

La nutrition des tissus est assurée par l'afflux de sang artériel et l'évacuation du sang veineux. Entre les systèmes artériel et veineux se situe le réseau capillaire qui est le lieu même des échanges entre les cellules des tissus et le sang.

On sait qu'il existe des mécanismes de régulation qui augmentent ou diminuent le flux sanguin qui traverse l'organe à proportion de ses besoins. Cette régulation est la résultante de facteurs externes à l'organe, débit cardiaque essentiellement, et de facteurs internes : état de perméabilité plus ou moins grande du système vasculaire, propriétés physiques du sang.

Ce simple rappel schématique montre combien il est difficile de satisfaire un certain nombre d'exigences contradictoires lors des études expérimentales sur la circulation. Il est nécessaire, d'une part d'isoler le fait élémentaire : la substance étudiée dilate, contracte les vaisseaux, ou ne fait rien. D'autre part, il ne faut pas perdre de vue qu'un organe fait partie d'un organisme où les interactions sont nombreuses et complexes. De surcroît, le but final de ce genre de recherches est la maladie de l'Homme et on sait combien il est délicat de transposer les résultats obtenus sur des préparations provenant d'animaux sains à des hommes, et à des hommes malades. C'est néanmoins au prix de cette approximation que l'on découvre des médicaments actifs.

Méthodes d'étude des vasodilatateurs

1. Rappel anatomique et physiologique

Entre l'arrivée de sang frais par l'artère et l'évacuation du sang usagé par la veine, se situe un réseau capillaire qui amène le liquide nourricier au contact des éléments à nourrir.

C'est localement au niveau de ce réseau capillaire que vont agir les vasodilatateurs.

Rappelons que les capillaires sont des vaisseaux microscopiques, constitués par un épithélium d'épaisseur monocellulaire en forme de manchon. Par les changements de leur tonus, des cellules contractiles, les cellules de Rouget, font varier la lumière des vaisseaux. En outre, entre les ultimes artérioles et les premières veinules existent des courts-circuits des capillaires. C'est le shunt précapillaire commandé par un sphincter.

La partie véritablement sensible aux vasodilatateurs est essentiellement le réseau capillaire, accompagné de ses shunts artério-veineux, des artérioles et des veinules les plus ténues.

Dans l'organisme entier, des influences nerveuses et humorales se conjuguent pour adapter sans cesse l'irrigation sanguine aux besoins locaux.

Grosso modo sont vasoconstricteurs :

- les effets sympathomimétiques (stimulation du sympathique, injection dans le courant sanguin d'adrénergiques),
- théoriquement, l'hyperoxie,
- le froid ;

sont vasodilatateurs :

- les effets parasympathomimétiques ou sympatholytiques (stimulation du vague, injection dans le courant sanguin de cholinergiques),
- l'hypoxie,
- la chaleur,
- certains extraits d'organes contenant des polypeptides.

Les aires vasculaires qui dérogent à ces influences

sont classiquement la circulation coronaire, la circulation cérébrale et la circulation des tissus enflammés.

2. Méthodes d'étude des vasodilatateurs

Nous diviserons en deux chapitres cette revue des méthodes d'étude. L'un aura trait aux coronarodilatateurs, l'autre aux vasodilatateurs périphériques.

Coronarodilatateurs :

L'étude des coronarodilatateurs a fait et fait encore l'objet de nombreux travaux méthodologiques. C'est dire qu'aucun des procédés mis en application jusqu'ici n'a été entièrement satisfaisant. Pour la commodité de l'exposé et afin de suivre le cheminement qui mène de l'observation du laboratoire à l'application clinique, on traitera successivement ici des méthodes sur l'organe isolé et des méthodes sur l'animal entier.

Méthodes sur l'organe isolé

1. Artères coronaires isolées :

C'est MEYER (27) qui imagina d'étudier le comportement de fragments de coronaires en survie dans un liquide physiologique.

Outre que le vaisseau est ainsi isolé de son milieu physiologique, l'essentiel des phénomènes vasomoteurs se joue au niveau des artérioles et des capillaires, non directement accessibles à l'observation. Cette méthode est assez peu employée.

2. Coeurs isolés :

On a donc songé à maintenir en survie des coeurs de diverses espèces de mammifères et toutes les techniques fondées sur ce principe dérivent de la technique de LANGENDORFF (22).

Nous décrirons la méthode telle que nous l'avons nous-même largement utilisée. Nous nous sommes inspiré dans sa réalisation du montage décrit par CHARLIER (5) et avons utilisé autant que possible du matériel déjà mis au point et fabriqué industriellement pour des usages tout différents.

Principe :

Un coeur de lapin jeune (1,8 kg est un poids à ne pas dépasser) est perfusé par l'aorte à contre-courant par du liquide de Tyrode(°) oxygéné et réchauffé de façon que la veine liquide soit à 37°C à l'entrée du coeur. Le liquide, s'écoulant à pression constante, vient buter sur les valvules sigmoïdes qu'il maintient hermétiquement fermées. Il ne peut, dans ces conditions, que passer par les abouchements des veines coronaires, au niveau des ventricules et le sinus coronarien.

Montage :

Il est celui qu'a décrit CHARLIER (5). Notamment l'injection de la solution médicamenteuse dans le circuit de perfusion est supprimée et remplacée par une perfusion de solutions de titres variés des substances à essayer, mélangées, ou non, à des antagonistes vasoconstricteurs, extrait de

---

(°) Liquide de Tyrode - composition : ClNa 8 g, ClK 0,2 g, Cl_2Ca anhydre 0,2 g, Cl_2Mg 0,1 g, CO_3HNa 0,5 g, PO_4H_2Na 0,1 g, Glucose 1 g, Eau q.s.p. 1.000 cm3.

post-hypophyse ou Cl_2Ba. Ces diverses solutions sont contenues dans des flacons dont on peut orienter le débit sur la préparation au moyen d'un tube à quatre branches. L'oxygénation se fait sur le liquide froid. Sur son trajet se trouve interposé un serpentin chemisé qui réchauffe le liquide. Enfin, une canule à double ajutage, l'un servant à purger le circuit des bulles d'air, l'autre pour le thermomètre, porte l'organe.

On s'est efforcé d'éviter les volumes inutiles, les coudes trop anguleux, les sections trop étroites, toutes causes de ralentissement de la veine de liquide.

La pression réglée au moyen de tubes de Mariotte est de 50 à 60 cm d'eau.

L'organe lui-même est situé dans un manchon à circulation d'eau chaude.

En réglant le thermostat à 40°C, on arrive à obtenir une température stable de 37°C à 37,5°C à l'entrée du coeur. Les gouttes sont recueillies dans un entonnoir et comptées par un dispositif électronique conçu primitivement pour commander une porte de garage d'automobiles. Le liquide de Tyrode s'échappe goutte à goutte du coeur et chaque goutte traverse un faisceau lumineux étroit qui éclaire une cellule photoélectrique. Chaque brève interruption du faisceau lumineux déclenche, par obscurcissement momentané de la cellule, une impulsion électrique qui est détectée et amplifiée par le dispositif électronique. Ainsi amplifiée, l'impulsion est capable de déclencher un inscripteur d'ordonnées à crémaillère de Fleisch. Sur le tracé, elle se traduit par un trait vertical de 1 ou 2 mm de haut, selon le modèle d'inscripteur. A intervalles réguliers, une horloge à contacts permet au stylet inscripteur, par déclenchement d'un relais, de revenir à la ligne de base.

On obtient un tracé en dents de scie ; chaque

dent de scie équivaut à un temps constant et à une hauteur d'autant plus grande que le débit est plus important.

Nous avons utilisé ce système d'enregistrement plus précis et plus facile à mettre en oeuvre que le dispositif à siphon de STEPHENSON (44) qui nous a donné des déboires par sa facilité à se dérégler.

Critique :

CHARLIER (5) a fort bien pesé le pour et le contre de la méthode de LANGENDORFF (22). Il n'en reste pas moins qu'un coronarodilatateur passe obligatoirement par elle pour être reconnu comme tel et qu'elle reste la méthode de triage par excellence. En effet, elle permet d'isoler à l'état pur l'action sur la fibre lisse coronarienne et de faire des comparaisons quantitatives.

Mais il est bien évident que l'étude plus approfondie de la substance implique l'étude de la circulation coronarienne du coeur *in situ* pour respecter les multiples interactions entre les facteurs extrinsèques et intrinsèques que nous avons exposées plus haut.

Nous allons décrire brièvement les plus importantes de ces techniques.

Techniques *in situ* mesurant le débit veineux coronarien :

1. Technique de MORAWITZ et ZAHN (29) :

C'est la mesure du débit coronarien par drainage

du sinus coronaire au moyen d'une canule passée à travers l'oreillette droite. Elle se pratique sur l'animal anesthésié, à thorax ouvert, par simple mesure à l'éprouvette graduée du sang écoulé en un temps donné.

Outre que cette méthode ne permet pas de mesures en continu, on lui reproche de ne donner qu'un reflet de la circulation coronarienne ; des erreurs peuvent, en effet, provenir de balancements entre les débits du sinus coronaire, des veines de Thébésius et des abouchements intraventriculaires, en fonction des conditions hémodynamiques générales et locales.

2. Préparation coeur-poumon de STARLING (5) :

Utile surtout en physiologie cardiovasculaire, elle comporte les mêmes causes d'erreur que la précédente.

3. Technique de WEST (51) :

Moins traumatisante, elle consiste à introduire par une carotide un cathéter dans une artère coronaire pour pouvoir y injecter des substances. Un autre cathéter est introduit dans le sinus coronaire par la jugulaire externe.

4. Technique de RODBARD (38) :

On dérive vers l'artère pulmonaire droite tout le sang qui afflue par les deux veines caves en en mesurant le débit au moyen d'un débimètre. Dans ces conditions, seul du sang coronaire est recueilli par l'oreillette et le ventricule droits. On mesure le débit de l'artère pulmonaire gauche qui recueille ce sang coronarien.

La somme de leurs débits donne le débit cardiaque. Bien que les contractions du ventricule droit se fassent sur une masse sanguine réduite, la méthode est ingénieuse et laisse intacte la circulation artérielle.

Techniques in situ mesurant le débit de sang à l'admission dans le système artériel :

Elles reposent toutes sur un même principe : assurer la perfusion d'une artère coronaire principale à partir du sang prélevé dans la circulation générale de l'animal, généralement une carotide externe. Cette perfusion se fait sous la pression artérielle spontanée de l'animal. La perfusion a lieu aussi sous pression rendue constante à l'aide d'une pompe à galet (17). Dans ces deux méthodes, on enregistre les variations de pression d'admission du sang dans l'artère coronaire.

GREGG (13,14) préconise l'introduction d'un cathéter par l'artère sousclavière gauche puis par l'aorte dans la lumière de l'artère coronaire gauche. L'alimentation du circuit se fait par prélèvement de sang à la carotide et on intercale sur le trajet un rotamètre de type SHIPLEY (41). C'est une méthode qui laisse intacts pression artérielle, artère coronaire droite et innervation des coronaires.

BERNE (1), au moyen d'une technique polygraphique, enregistre débit coronaire au niveau de l'artère circonflexe, tension d'O_2 dans le sang artériel et dans le sang veineux coronarien, débit du sinus coronarien et pression myocardique. Le coeur du chien ainsi traité est perfusé à partir d'un chien donneur. Ces mesures se font sur le coeur battant et sur le coeur fibrillant. L'intérêt de cette technique, complexe et délicate, est de permettre de distinguer les diverses composantes qui agissent sur la circulation coronarienne et de mesurer le métabolisme cardiaque. Toutefois, elle présente l'inconvénient de ne drainer, ici encore, qu'une proportion variable du flux veineux total.

...

Autres techniques :

Toute intervention, cathétérisation, ouverture du thorax, perturbe nécessairement le phénomène qu'on veut mesurer, c'est-à-dire ici le débit coronarien. On a donc, à juste raison, essayé de promouvoir des techniques aussi peu traumatisantes que possible, en cherchant même à éviter l'anesthésie.

1. Thermostromuhr

Le principe de cette technique (37) est suffisamment connu pour n'avoir pas besoin d'être rappelé. Il était donc séduisant d'installer l'unité de diathermie et les deux thermocouples sur un chien au cours d'une opération chirurgicale et de disposer ainsi d'une préparation chronique. Malheureusement, on sait à quel point tout corps étranger est mal supporté par des tissus vivants et de combien d'erreurs d'interprétation peuvent être entachées les mesures, si le dispositif se déplace tant soit peu le long du vaisseau.

Une technique calorimétrique due à KIESE et LANGE (19) mesure la déperdition de chaleur au sein du tissu myocardique. Les variations de l'irrigation sanguine provoquent des variations de conductibilité calorique dans l'espace de tissu situé entre l'élément chauffant et les thermocouples de mesure. Les résultats seraient intéressants, même sur un chien chronique. De plus, cette méthode pourrait être combinée avec la création d'infarctus expérimentaux.

2. Méthode au protoxyde d'azote :

Son principe a été établi par FICK et on doit sa réalisation à KETY (18). En gros, il s'agit de calculer une sorte de clearance d'un produit introduit dans le sang - ici du N_2O par inhalation - par un tissu. Connaissant la concentration

en N_2O du sang artériel et du sang veineux, ainsi que la quantité de N_2O contenue dans la région du myocarde desservie par les vaisseaux où on fait les prélèvements de sang, on calcule le flot sanguin qui a traversé le ventricule gauche pour 100 g de muscle cardiaque et par minute.

Ce procédé est très peu traumatisant et nécessite juste un cathétérisme pour prélever du sang au sinus coronaire. Mais il interdit toute mesure en continu des variations de flux sanguin.

3. Méthodes aux isotopes radioactifs - Méthodes physiques :

De nombreuses méthodes ont été décrites qui mettent en oeuvre soit le principe de la clearance par le tissu myocardique d'un radioélément diffusible dans le compartiment extra-vasculaire, soit la vitesse d'imprégnation du tissu myocardique par une albumine iodée radioactive (5).

Récemment, on a décrit une technique fondée sur l'emploi de deux radioisotopes, l'un diffusible hors des vaisseaux ^{86}Rb, l'autre non diffusible ^{131}I. Après prélèvement de sang veineux chez l'animal, on mesure le rapport des deux nuclides à la sortie du myocarde. Une amélioration de la circulation coronarienne provoque une augmentation de la diffusion du nuclide diffusible et une modification du rapport. Cette méthode est élégante, mais délicate. Selon WINBURY (52), la nitroglycérine augmente l'extraction du ^{86}Rb, en même temps qu'elle produit une vasodilatation.

Enfin, la radiocinématographie peut apporter une utile contribution à cette étude mais il n'est pas certain que l'injection d'un produit de contraste ne soit pas elle-même cause d'artefacts.

La multiplicité de ces techniques montre qu'aucune

ne s'est imposée. Toujours délicates, soit techniquement, soit dans leur interprétation, elles présentent le grave inconvénient de s'adresser à des vaisseaux sains dont la réactivité est assez différente de celle de vaisseaux athéromateux et sclérosés.

C'est pourquoi on a essayé de reproduire chez l'animal les lésions qui accompagnent la maladie coronarienne chez l'Homme.

Méthodes de pathologie expérimentale :

Elles visent toutes à créer un infarctus expérimental. L'oblitération n'est toutefois qu'un aspect de la pathologie coronarienne et à ne considérer qu'elle, on néglige les causes de la maladie coronarienne chronique, due à l'altération de la paroi des vaisseaux.

Ligature :

L'animal étant anesthésié et son thorax ouvert, on pose une ligature sur une artère coronaire importante. On constate dans les heures qui suivent un changement de teinte et une altération de la motricité de la région en aval. L'injection d'un coronarodilatateur provoque la régression plus ou moins complète des troubles. On peut également chercher à corriger les anomalies de l'électrocardiogramme : mais celles-ci sont inconstantes en raison de la variabilité des collatérales.

Toutefois, FAM (12) a exposé récemment une technique délicate mais élégante, consistant grosso modo à poser une ligature sur une artère coronaire

à mesurer le flux en amont, la pression rétrograde dans le bout distal et la tension d'oxygène dans la zone ischémiée.

Malgré un fort pourcentage de mortalité, FAM a réussi à obtenir ainsi des préparations durables. La trinitrine, mise à l'essai sur cette préparation, a prouvé son action. La pression "a tergo" a monté, l'oxygénation s'est améliorée, mais d'une façon très fugace, bien plus fugace que chez l'Homme.

Signalons encore qu'on arrive à obturer progressivement une artère coronaire en l'insérant dans un anneau d'acier garni intérieurement d'une matière plastique hydrophile. Le gonflement progressif de cette matière permet d'obtenir un animal en état d'insuffisance coronaire chronique sur lequel (25) on peut éprouver la valeur d'un médicament soit par radiocinématographie, soit par électrocardiographie.

WINBURY (52) préconise l'usage de vieux chiens dont l'électrocardiogramme montre des lésions. Récemment PALMA et coll. (32) ont signalé que lorsqu'une artère subissait de la part de tissus voisins des chocs répétés, par le jeu des pulsations notamment, il pouvait apparaître dans sa paroi des lésions de type athéroscléreux. Pour cela ils arrachent le tissu adipeux périartériel le long de deux artères coronaires, la circonflexe et l'interventriculaire. Cette intervention se fait à l'origine des vaisseaux, en un endroit où ils sont très peu distants l'un de l'autre et où, sous l'effet de leurs pulsations, leurs parois viennent frapper l'une contre l'autre. Les auteurs décrivent les lésions et en donnent des photographies histologiques.

Vasodilatateurs périphériques

Ici encore, le nombre des méthodes préconisées illustre la difficulté du problème de l'étude de la vasomotricité. Il existe de gros troncs artériels et veineux, des artérioles, des veinules, des capillaires, des shunts artério-veineux. Tous ces éléments ne réagissent pas avec la même intensité aux divers agents pharmacodynamiques ou physiologiques. Chacune des techniques que nous allons rapidement passer en revue n'explore que partiellement l'état du système vasculaire. En outre, les divers territoires vasculaires réagissent différemment et il existe des influences venant du système nerveux central. On peut distinguer deux grands groupes de techniques, selon qu'elles mettent en jeu une préparation isolée ou un animal entier.

Méthodes *in vitro* :

Ce sont toutes les perfusions d'organes ou de trains postérieurs d'animaux : grenouille de LOEWEN-TRENDELENBURG, trains postérieurs de rat, de cobaye, oreille isolée de lapin. Leur fonctionnement est fondé sur une irrigation à pression constante par un liquide physiologique et sur l'enregistrement du débit à la sortie. Encore très utilisées pour le dépistage de substances vasoconstrictrices, le relâchement de leur tonus fait que pour les vasodilatateurs elles donnent de mauvais résultats.

Méthodes *in vivo* :

On a cherché à préserver au maximum l'intégrité physiologique des préparations, notamment du point de vue de l'irrigation et de l'innervation.

C'est pourquoi on a mis en oeuvre des techniques sanglantes et non sanglantes utilisant l'animal entier.

1. Techniques sanglantes :

a) Observation directe du mésoappendix du Rat :

Le calibre des petits vaisseaux s'observe à la loupe.

b) Pléthysmographie :

L'afflux de sang produit dans un organe une augmentation de volume, et vice versa. On enregistre ces variations à l'aide d'appareils spéciaux, type pléthysmographe de Tournade. On s'adresse à la patte, au rein, à la rate du Chien.

c) Méthode des trois manomètres de NOLF (31) :

Trois manomètres sont branchés respectivement dans le bout central d'une artère fémorale et dans le bout périphérique de chacune d'elles. Une des pattes est dénervée. S'il y a vasoconstriction, la pression périphérique monte, par gêne de l'écoulement sanguin.

d) Méthode de Binet-Burstein (2) :

La perfusion d'une patte de chien par le bout périphérique d'une artère fémorale est alimentée par le sang pris au bout central de l'artère fémorale opposée. Le débit étant maintenu constant grâce à une pompe de type Jouvelet, ce sont les variations de pression à l'entrée de la patte perfusée qui indiquent les variations de tonus vasculaire. La méthode permet de déceler des variations dans les deux sens mais elle est sanglante et souvent entravée par la coagulation.

2. Techniques non sanglantes :

Ce sont des techniques plus récentes, pratiquées sur des animaux entiers, non anesthésiés le plus souvent, mais délicates.

a) Techniques photométriques :

Elles mettent à profit les variations de coloration des téguments ou les variations de transparence. On mesure des intensités lumineuses soit après traversée de l'organe, soit après réflexion sur sa surface.

Nous avons essayé de transilluminer des oreilles de Lapin. L'instabilité des colorations nous a fait renoncer à ce procédé.

b) Thermométrie :

L'afflux de sang chaud des régions profondes vers la périphérie est un des mécanismes de la thermolyse physiologique. C'est également un moyen d'évaluer l'état d'ouverture des vaisseaux superficiels, puisque leur dilatation provoque un rayonnement thermique accru et leur constriction un refroidissement des téguments. Nous avons procédé à quelques essais sur le Lapin non anesthésié, maintenu en contention au moyen d'un carcan. Un thermocouple monté dans une aiguille hypodermique était inséré sous l'épiderme d'une des oreilles, l'autre oreille étant réservée aux injections intraveineuses. Le manque de stabilité des valeurs lues avant tout traitement, la difficulté d'avoir des animaux qui supportent calmement le thermocouple à demeure, nous ont fait renoncer à l'usage de cette méthode.

c) Radiocinématographie :

Cette technique qui nécessite un appareillage perfectionné est encore peu utilisée en physiologie.

d) Radioéléments :

Nous avons déjà vu le principe de leur utilisation à propos de l'étude de la circulation coronaire. L'application est ici simplifiée du fait qu'on peut isoler artère et veine et qu'on travaille sur des muscles au repos. On mesure la quantité de ^{86}Rb soustraite lors de la traversée du muscle ou de la patte. Ici encore la corrélation n'est pas excellente entre vasomotricité et diffusion de l'isotope (5).

e) Pléthysmographie d'impédance ou rhéographie :

Cette technique, fondée sur l'étude des variations pulsatiles de la conductivité électrique des tissus, a été mise au point par SCHUHFRIED (40). L'appareil a été primitivement conçu pour l'exploration de la perméabilité des artères et l'exploration fonctionnelle des vaisseaux chez l'Homme; nous l'avons utilisé en pharmacodynamie vasculaire. Nous allons décrire avec quelques détails son principe, son fonctionnement, son utilisation et les résultats obtenus.

Principe :

La conductivité électrique du corps est due aux électrolytes dissous dans les liquides de l'organisme. Or, le sang est constitué en majeure partie d'une solution d'électrolytes. Plus un organe contiendra de sang, plus il sera conducteur. Si l'on envoie à travers cet organe un courant

...

électrique de caractéristiques connues, celui-ci va subir des modifications qui seront fonction des changements de la conductivité. Ces variations de conductivité seront dues aux pulsations sanguines et accessoirement aux mouvements qui déforment les tissus. Il est bien évident que cette dernière cause sera éliminée aussi rigoureusement que possible. On enregistre donc les modulations du courant de mesure, modulations provoquées par les ondées systoliques successives, en transformant les variations de résistivité en variations de potentiel.

Fonctionnement et fondement physique :

Pour éliminer la résistance élevée de la peau et pour éviter toute sensation désagréable, on envoie dans les tissus un courant à haute fréquence, 20.000 - 30.000 C/S, à l'aide d'un générateur à haute fréquence. Ce générateur alimente un pont de Wheatstone dont le tissu à éprouver est l'une des branches. On s'arrange pour que ce pont soit légèrement déséquilibré, afin que la tension qu'il délivre soit modulée à proportion des variations de la conductivité tissulaire. Le pont de Wheatstone a été adjoint à l'appareillage pour augmenter la sensibilité de la mesure, permettre l'emploi de petites électrodes et la lecture de la résistance ohmique de la peau. Il permet ainsi l'enregistrement de variations de tension résultant des variations de résistivité.

Le malade, ou l'animal d'expérience, sont équivalents à une capacité cutanée et à une résistance interne en série. La résistance cutanée est négligeable à la fréquence de 10.000-20.000 C/S. On démontre qu'en raison du déphasage des tensions respectives aux bornes de la résistance et de la capacité, ces deux grandeurs sont mesurables indépendamment et donc équilibrables dans une autre branche du pont par des résistances et des capacités équivalentes. Etant donné que seule la

résistance corporelle varie lors de l'ondée sanguine, on mesurera la variation après compensation de la capacité cutanée.

Mode opératoire :

De diverses espèces animales, nous n'avons finalement retenu que le Chien, en raison du rythme suffisamment lent de ses pulsations et de l'importance de son flux sanguin périphérique. Le premier temps consiste à poser les deux électrodes sur la patte soigneusement rasée et enduite d'une pâte conductrice. Elles sont faites de bandes de feuille mince d'aluminium de largeur variable avec la grosseur de l'animal et posées à quelques centimètres de distance sur la patte. On enserre la patte dans une boucle de feuille d'aluminium et on maintient le tout à l'aide de pinces conductrices spéciales, dont la présence assure un serrage suffisant sans faire garrot. Chaque pince est reliée au boîtier contenant le pont de Wheatstone, les condensateurs et les résistances d'équilibrage. Ce boîtier est lui-même connecté à un générateur de courant à haute fréquence et à un électrocardiographe à inscription par plume chauffante.(°)

L'animal doit être soigneusement anesthésié si l'on veut éviter tout mouvement. Nous nous sommes toujours servi de pentobarbital (°°) à raison de 20 mg/kg i.p. pour induire le sommeil, puis de doses d'entretien de 5 mg/kg i.v. à la demande.

(°) Rhéographe et électrocardiographe "Schuhfried", Vienne, représenté en France par les Etablissements O.C.E.M., 7, rue du Maine - PARIS 14e.

(°°) Nembutal vétérinaire "Lathevet".

On s'assurera par un calage approprié que les mouvements respiratoires ne seront pas répercutés sur la patte portant les électrodes. L'anesthésie au pentobarbital déprime d'ailleurs utilement la respiration. Il suffit de ne pas dépasser un intervalle de deux secondes entre une expiration et la prochaine inspiration. On met à profit cette pause pour prendre à chaque enregistrement 50 mm de tracé, ce qui est bien suffisant. La composition de la pâte conductrice (°) est telle que le contact reste excellent pendant plusieurs heures.

Pour procéder à l'enregistrement proprement dit, on branche rhéogramme et électrocardiogramme ; après un bref temps de chauffage, on équilibre le pont à vide d'abord, puis avec la préparation en excluant des capacités et des résistances ; ce sont elles qui, une fois réintégrées dans le circuit, viennent créer le déséquilibre permettant l'enregistrement des fluctuations de résistivité.

Résultats :

Nous verrons plus loin, lors de l'étude des phénylimino-oxadiazoles, ce que l'on peut tirer de la pléthysmographie d'impédance.

(°) Faire gonfler 20 g de pectine de pomme en poudre dans q.s. d'eau pour avoir une pâte épaisse. Ajouter un volume égal de solution à 20 % de ClK dans l'eau. Homogénéiser avec soin et conserver à l'abri de la dessication.

GRANDS GROUPES CHIMIQUES DE VASODILATATEURS

La médication vasodilatatrice est utilisée depuis longtemps dans les affections où il peut être utile d'améliorer l'irrigation sanguine des tissus : affections coronariennes, troubles circulatoires dans divers territoires tels que le cerveau et les membres inférieurs.

De nombreux vasodilatateurs ont été proposés tant en thérapeutique antiangineuse qu'en périphérie.

1. Dérivés nitrés :

Ils furent utilisés tout d'abord sous forme minérale de Nitrite de sodium. Puis, ils furent remplacés par des esters nitreux d'alcools aliphatiques. Le plus utilisé a été le nitrite d'amyle dont le malade cassait une ampoule dans un mouchoir pour l'inhaler lorsqu'il sentait venir la crise d'angor. Les céphalées et autres manifestations nitritoïdes ont fait régresser ces premiers médicaments au profit de la nitroglycérine qui reste actuellement un des grands médicaments de l'angine de poitrine. Elle a un inconvénient : la brièveté de son action. On a surtout cherché à pallier ce dernier inconvénient et c'est pour cette raison que l'on a proposé ces dernières années une multitude de produits nitrés retard ou à action longue :

- dinitrate d'isosorbide
- tétranitrate de pentaérythritol, d'érythrol
- biphosphate de trinitrate de triéthanolamine
- hexanitrate de mannitol

2. Papavérine :

Couramment utilisée comme étalon dans les essais pharmacodynamiques des coronarodilatateurs, il semble qu'en thérapeutique sa fortune soit moins brillante. En effet, seules des doses élevées sont profitables aux malades et encore au prix de réactions secondaires indésirables.

Les chimistes ont cherché à augmenter l'action spécifique de la papavérine en en diminuant les inconvénients. C'est pourquoi les dérivés de transformation de cet alcaloïde ont vu le jour. Citons son analogue éthylé, nommé Chlorhydrate de 1(3'-4' diéthoxybenzyl) 6-7 diéthoxyisoquinoléine.

3. Xanthines :

Des trois alcaloïdes xanthiques utilisés en thérapeutique, c'est la théophylline et ses dérivés qui sont les plus actifs sur les coronaires. Etant donné son insolubilité, on a synthétisé une foule de dérivés solubles, plus facilement absorbés par l'intestin et qui se prêtent aussi à l'administration parentérale lorsqu'ils sont stables et neutres. Tous possèdent une action coronarodilatatrice indéniable au moins expérimentalement. Nous nous bornerons à en citer quelques-uns :

- aminophylline ou théophylline éthylène diamine
- théophyllinate de choline
- dérivés alkylés divers sur l'azote 7
- nicotinate de 3-(méthyloxy éthylamino)-2-oxypropyl-théophylline surtout vasodilatateur périphérique en clinique.

4. Chromones, flavones, coumarines :

La Khelline ou 2-méthyl 5-8 diméthoxyfuranochromone agit expérimentalement comme un coronarodilatateur. Cliniquement elle sert, à l'heure actuelle, au traitement de la colique néphrétique.

Le flavone-7 oxyacétate d'éthyle semble doué d'une action coronarodilatatrice assez pure, sans effets cardio-vasculaires généraux ni métaboliques.

5. Inhibiteurs de la monoaminooxydase (I.M.A.O.)

Utilisés comme antidépresseurs en psychiatrie, leur indication cardiologique est due à des observations cliniques.

On n'a pas réussi à établir une relation entre leur effet sédatif sur la douleur angineuse et l'action biochimique sur les monoaminooxydases. Cependant cette relation existe pour tous les dérivés hydraziniques :

- iproniazide
- isocarboxazide
- nialamide
- phéniprazine
- pivaloyl 2 benzyl hydrazine
- beta-phényléthylhydrazine
- sulfate acide de l'hydrazino 2 octane
- isopropylhydrazide de l'acide paraphénoxy-acétique

Les inconvénients des I.M.A.O. sont des accidents hypotensifs, des potentialisations des effets hypertenseurs d'amines pressives, telle que la tyramine que l'on rencontre dans les fromages forts, des névrites optiques avec quelques cas de cécité.

6. Dérivés récents :

Ils sont nombreux et difficiles à classer chimiquement.

Nous citerons :

- un dérivé de la pyrimidopyrimidine, la 2-6bis (diéthanolamine) 4-8 dipipéridino-pyrimido (5-4 alpha) pyrimidine
- un dérivé du furanne : l'éthyl-2 (diodo-3' 5'hydroxy-4'benzoyl)-3 benzofuranne
- une molécule complexe, la N-(3'phénylpropyl-2') 1 diphénylpropyl-(3-amine)
- des dérivés sympathomimétiques, parmi lesquels le p.hydroxyphényl-butylaminoéthanol.

7. Dérivés de dégradation d'acides nucléiques :

C'est à la présence de bases puriques et pyrimidiques qu'on attribue les propriétés antiangineuses d'un certain nombre de préparations végétales ou opothérapiques :

- extraits de pancréas désinsuliné
- extraits totaux de coeur
- extraits de foie
- extraits d'aubépine, Crataegus oxyacantha

- adénosine, A.T.P., U.T.P. ...
- extraits de ganglions lymphatiques (Valette et Roux)(50)

8. L'adrénaline

Nous nous bornerons à évoquer les contestations qui se sont élevées à son sujet : tantôt classée parmi les coronarodilatateurs, tantôt exclue de cette catégorie, elle n'en a pas moins suscité la synthèse d'autres dérivés de la phényléthylamine :

- hydroxyamphétamine
- sympathol
- éphédrine
- noradrénaline

LES PHENYL IMINO OXADIAZOLES

L'étude pharmacodynamique que nous avons entreprise a montré que certains représentants de cette série possédaient une action vasodilatatrice, tant au niveau des coronaires qu'à la périphérie. Cette propriété a été révélée, tout au moins en ce qui concerne la périphérie, grâce à la pléthysmographie d'impédance.

Ce chapitre sera consacré aux recherches que nous avons effectuées sur les 4-dialcoylaminoalcoyl-3-phényl-5-imino 1.2.4 oxadiazoles.

Nous le diviserons en trois sections :

I. Etude chimique

II. Etude toxicologique et pharmacodynamique

III. Etude métabolique

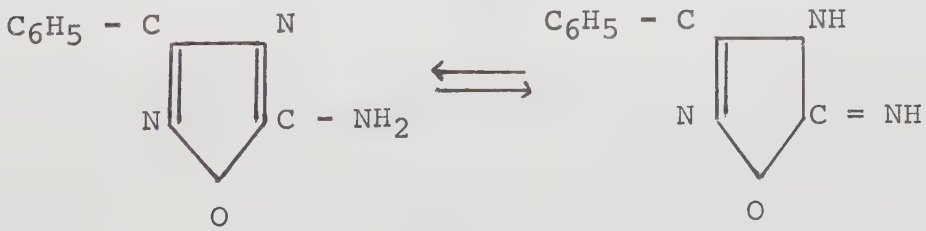
Section I

ETUDE CHIMIQUE

Les oxadiazoles :

L'hétérocycle oxadiazole a déjà une longue existence. On le trouve mentionné sous le nom de fura ou furodiazole dans la littérature française du siècle dernier ; on le trouve aussi désigné sous le vocable moins heureux d'azoxime par TIEMANN et KRÜGER (49) qui préparèrent en 1884 son dérivé diphénylé. Une revue générale de la chimie des 1-2-4 oxadiazoles a été publiée par ELOY (11) en 1965. Lorsqu'on parcourt, comme nous l'avons fait, les "Chemical Abstracts" depuis les origines jusqu'à nos jours, on trouve des références citant leur usage en photographie, et comme azurant optique en papeterie ; ce n'est qu'en 1961 que SILVESTRINI et coll. (43) publièrent leurs premiers résultats pharmacodynamiques avec des alkylaminooxadiazoles 1-2-4, mettant d'ailleurs l'accent sur leurs propriétés antitussives.

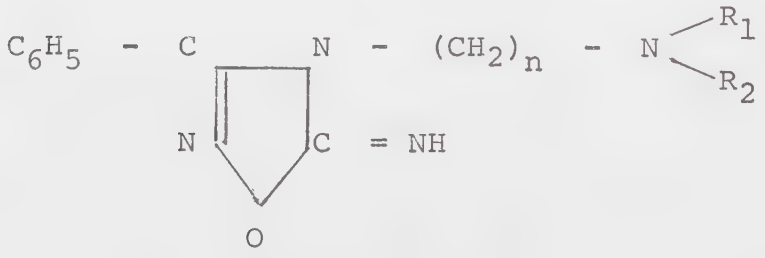
Les corps que nous avons étudiés dérivent du noyau fondamental 3-phényl 5-imino 1-2-4 oxadiazole. Des considérations théoriques laissent entrevoir la possibilité d'avoir deux formes tautomères :



I. II.

Les molécules dont nous ferons état dans notre travail peuvent être considérées comme des dérivés de l'hétérocycle II.

On voit qu'il s'agit d'un hétérocycle oxygéné et azoté. La numération des atomes se fait par convention à partir de l'hétéro atome d'oxygène et se poursuit dans le sens des aiguilles d'une montre. Il s'agit donc du phényl-3 imino-5 oxadiazole 1-2-4 substitué en 4 par une chaîne dialcoylamino-alcoyle, R_1 et R_2 étant des restes alcoyles (46,47).



Méthode générale de préparation

Celle-ci se fait en deux temps :

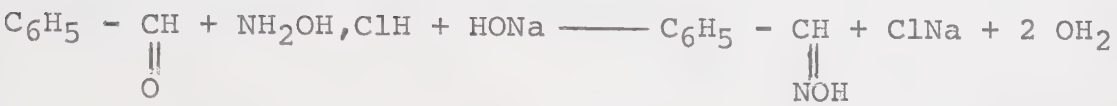
1. synthèse du 3-phényl 5-imino 1-2-4 oxadiazole
2. greffe de la chaîne latérale dialcoylamino-alcoyle sur le carbone 4 de l'hétérocycle

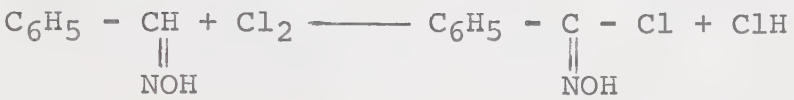
Premier temps :

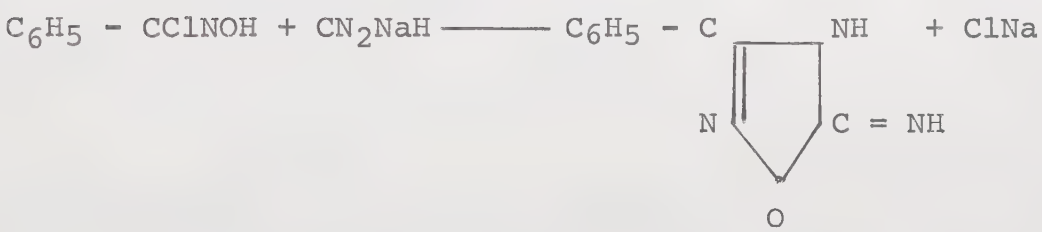
Le 3-phényl 5-imino 1-2-4 oxadiazole est obtenu en faisant réagir la chlorobenzaldoxime sur de la cyanamide sodée.

La chlorobenzaldoxime résulte de la chloration de la benzaldoxime, produit de la réaction de l'hydroxylamine sur la benzaldéhyde.

Les réactions s'écrivent :







Deuxième temps :

Greffe de la chaîne latérale dialcoylaminoalcoyle.

De façon générale, on fait réagir sur le phényl-imino oxadiazole le dérivé chloré correspondant à la chaîne qu'on veut fixer. On salifie ensuite par passage de ClH gazeux les solutions alcooliques des bases huileuses obtenues.

Voici quelques exemples :

1. 3-phényl 4-diméthylaminopropyl 5-imino 1-2-4 oxadiazole :

On fait réagir en milieu alcalin le diméthylamino chloropropane sur le 3-phényl 5-imino 1-2-4 oxadiazole. La base ainsi obtenue est salifiée en milieu alcoolique anhydre par l'acide succinique ; cet acide a été choisi de préférence à l'acide chlorhydrique en raison du caractère fortement hygroscopique du chlorhydrate.

2. 3-Phényl 4-diéthylaminoéthyl 5-imino 1-2-4 oxadiazole :

Ce corps résulte de la combinaison entre le 3-phényl 5-imino oxadiazole et le diéthylaminochloréthane. La base huileuse est salifiée par ClH gazeux en milieu alcoolique.

3. 3-phényl 4-diméthylaminoéthyl 5-imino 1-2-4 oxadiazole :

Ce dérivé s'obtient de la même manière que les autres en employant le diméthylaminochloréthane.

4. 3-phényl 4-pipéridinoéthyl 5-imino 1-2-4 oxadiazole :

Le dérivé chloré utilisé est ici le pipéridino chloréthane.

5. 3-phényl 4-dibutylaminoéthyl 5-imino 1-2-4 oxadiazole

Le dérivé chloré qu'on met en présence du

phényliminooxadiazole est le dibutylamino-chloréthane.

Le tableau suivant énumère les points de fusion de ces différents dérivés :

DERIVE	POINTS DE FUSION
Diméthylaminopropyl (disuccinate)	112° C
Diéthylaminoéthyl (chlorhydrate)	155° C
Diméthylaminoéthyl (chlorhydrate)	190° C
Pipéridinoéthyl (chlorhydrate)	196° C
Dibutylaminoéthyl (chlorhydrate)	144° C

Ces sels se présentent sous forme de poudres blanches très solubles dans l'eau et dans le soluté isotonique de chlorure de sodium. De saveur amère, ils produisent une anesthésie du bout de la langue. En solution aqueuse ils présentent un maximum d'absorption à 228 mμ.

Ils donnent avec le réactif de DRAGENDORFF (23) un précipité rouge orangé. Ce réactif permet de les révéler sur les chromatogrammes en couche mince de silice, ou sur papier.

Section II

PHARMACODYNAMIE DES DIALCOYLAMINOALCOYL PHENYL IMINO OXADIAZOLES

L'étude pharmacodynamique de ces composés a montré un ensemble de propriétés variées s'exerçant tant au niveau du système cardiovasculaire qu'au niveau de la fibre lisse en général, sur les terminaisons nerveuses périphériques, sur la douleur, l'inflammation, la toux.

Nous passerons en revue chacun de ces composés, nous réservant d'insister davantage sur les mécanismes d'action de ceux d'entre eux qui méritaient une étude plus approfondie.

ETUDE TOXICOLOGIQUE

La toxicité aigüe de ces produits a été étudiée sur la Souris dans tous les cas, parfois aussi chez le Rat et chez le Cobaye selon la technique de KNAFFL-LENZ(20) avec enregistrement de l'électrocardiogramme.

Nous exposerons en détail les modalités de ce travail pour la voie digestive. Nous résumerons ensuite sous forme de tableaux les valeurs trouvées en n'omettant pas les autres voies d'administration.

1. Toxicité aigüe chez le Rat et la Souris :

Des rats ou des souris blancs, mâles, sont répartis en lots de dix. Ils reçoivent par sonde gastrique un volume de liquide constant mais de concentration variable en principe actif. Chaque lot reçoit ainsi une dose différente. Les animaux

sont alors mis dans des bocaux en verre à couvercle grillagé et garnis de copeaux. Ils reçoivent nourriture et boisson à volonté et la mortalité est recensée quotidiennement pendant sept jours.

Les expériences sont répétées au besoin, jusqu'à ce que l'on obtienne une progression régulière du nombre de morts au sein de chaque groupe en fonction de la dose reçue.

Doses et mortalités exprimées en % du nombre initial dans le groupe sont alors portées sur un papier logarithme/probits et on trace une droite s'ajustant le mieux possible à travers l'essaim de points obtenus, selon la méthode de MILLER et TAINTER. Cette représentation graphique donne la DL 50 avec un écart-type que l'on calcule aisément.

Les recherches pharmacodynamiques et la clinique se sont limitées à la voie buccale : c'est pourquoi nous avons particulièrement effectué les essais par cette voie.

Les expériences par d'autres voies d'administration ne comportent aucune différence de principe dans leur réalisation : seules varient les durées d'observation des animaux : 24 h par voie intraveineuse, trois jours pour les voies sous-cutanée et intrapéritonéale.

2. Méthode de KNAFFL-LENZ (20) :

Cette technique classique pour l'essai biologique des cardiotoniques paraît avoir une portée plus générale. Elle permet de se faire une idée de la vitesse de dégradation du produit injecté, de son action au niveau du coeur, surtout si on l'accompagne de la prise de l'électrocardiogramme ; de même, elle permet une investigation sommaire de

la respiration, du système nerveux central, de l'intestin, et même de la coagulation sanguine.

Des cobayes des deux sexes sont anesthésiés à l'uréthanne, 1 g/kg ; on incise la peau au niveau d'une des veines jugulaires, que l'on isole ; on introduit dans ce vaisseau un fin cathéter en polythène, relié par un tube de caoutchouc à une burette graduée ; dans ce montage une pompe de Jouvelet assure une injection lente et continue de la solution à un débit qu'on détermine d'avance et qui n'excède pas 2 Cm3/min. Lorsque l'électrocardiogramme montre des perturbations, on arrête parfois la perfusion pour s'assurer de la réversibilité des anomalies.

Nous avons diminué la concentration de la solution, lorsque la mort est brutale avec les solutions concentrées. Nous avons ainsi cherché à relever les toutes premières manifestations électrocardiographiques à un stade où la vie de l'animal n'est pas encore en danger, et ce malgré une injection assez massive de liquide.

3. Résultats des expériences de toxicité aigüe

Succinate de diméthylaminopropyl-4 phényl-3 imino-5 oxadiazole 1.2.4

Dose en mg/kg v.b.	Nombre de souris traitées	Mortalité	% de morts
700	10	7/10	70
500	10	3/10	30
400	10	1/10	10
200	10	0/10	0
100	10	0/10	0

DL 50 = 600 mg/kg ± 67
On note des convulsions à partir de 400 mg/kg

Chlorhydrate de diméthylaminoéthyl-4 phényl-3 imino-5 oxadiazole 1.2.4

Dose en mg/kg v.b.	Nombre de souris traitées	Mortalité	% de morts
2.000	8	6/8	75
1.500	8	4/8	50
1.000	8	3/8	37
250	8	0/8	0

DL 50 = 1.500 mg/kg

Chlorhydrate de 3-pipéridinoéthyl-4 imino-5-phényl 1.2.4 oxadiazole

Dose en mg/kg v.b.	Nombre de souris traitées	Mortalité	% de morts
1.000	26	22/26	85
750	10	8/10	80
450	10	6/10	60
250	39	13/39	33
0,1	20	0/20	0

DL 50 = 375 mg/kg $\pm$ 60

...

Chlorhydrate de 3 diéthylaminoéthyl 4 imino-5 phényl 1.2.4 oxadiazole

Dose en mg/kg i.v.	Nombre de souris traitées	Mortalité après 24h	% de morts
75	8	8/8	100
50	8	8/8	100
37,5	8	5/8	62,5
25	8	4/8	50
12,5	8	1/8	12,5

DL 50 = 25 mg/kg

Dose en mg/kg s.c.	Nombre de souris traitées	Mortalité après 24h	% de morts
1.000	11	8/11	72
800	25	9/25	36
600	30	6/30	20
400	14	2/14	14

DL 50 = 825 mg/kg $\pm$ 75

Dose en mg/kg v.b.	Nombre de souris traitées	Mortalité après 8 jours	% de morts
1.000	30	26/30	86
900	18	18/18	100
750	83	62/83	74
500	139	69/139	49,5
400	50	10/50	20
200	96	13/96	13,5
125	30	1/30	3
100	23	1/23	4

DL 50 = 475 mg/kg $\pm$ 27,5

Dose en mg/kg s.c.	Nombre de rats traités	Mortalité après 8 jours	% de morts
1.500	8	8/8	100
1.400	10	10/10	100
1.300	10	9/10	90
1.000	10	7/10	70
900	18	10/18	55
600	8	3/8	37,5
300	8	0/8	0

DL 50 = 750 mg/kg $\pm$ 76,5

...

Dose en mg/kg v.b.	Nombre de rats traités	Mortalité après 3 jours	% de morts
1.000	8	6/8	75
750	8	5/8	62,5
500	8	2/8	25
200	8	0/8	0

DL 50 = 650 mg/kg $\pm$ 14

L'interprétation de ces données numériques permet le calcul de la DL 50. L'application à ces données numériques de la méthode de MILLER et TAINTER, affectée s'il y a lieu de la correction de BARTLETT, donne les DL 50 suivantes :

Rat	
(voie sous-cutanée (s.c.))	750 mg/kg $\pm$ 76,5
(voie buccale (v.b.)	650 mg/kg $\pm$ 14
Souris	
(voie intraveineuse (i.v.))	25 mg/kg $\pm$ 5
(voie sous-cutanée)	825 mg/kg $\pm$ 75
(voie buccale	475 mg/kg $\pm$ 27,5

Chlorhydrate de dibutylaminoéthyl
3-phényl 5-imino 1.2.4 oxadiazole

Dose en mg/kg i.v.	Nombre de souris traitées	Mortalité après 24 h	% de morts
200	10	10/10	100
150	10	10/10	100
100	10	10/10	100
50	20	10/20	50
25	20	1/20	5
12,5	20	0/20	0

DL 50 = 43 mg/kg

Dose en mg/kg s.c.	Nombre de souris traitées	Mortalité après 24 h	% de morts
4.000	10	10/10	100
3.500	10	6/10	60
3.000	20	11/20	55
2.000	10	4/20	40
1.000	10	1/10	10
500	10	0/10	0
250	10	0/10	0
125	10	0/10	0

DL 50 = 2.500 mg/kg $\pm$ 440

...

Dose en mg/kg v.b.	Nombre de souris traitées	Mortalité	% de morts
2.000	10	10/10	100
1.000	30	28/30	93
800	10	7/10	70
600	30	15/30	50
500	40	12/40	30
250	30	1/30	3

DL 50 = 625 mg/kg $\pm$ 20

Ces valeurs appellent les commentaires suivants :

1. La DL 50 par voie sous-cutanée se montre supérieure à la DL 50 par voie digestive ; cela est vrai tout au moins pour les dérivés diéthylaminoéthylé et dibutylaminoéthylé. L'étude autoradiographique de la résorption du dérivé diéthylé radioactif montre, lorsqu'on l'injecte sous la peau dans la région cervicale de la Souris, une certaine rétention par le tissu adipeux de l'animal. C'est peut-être l'explication de ce paradoxe.

2. Les valeurs des DL 50 par voie digestive chez la Souris sont assez proches les unes des autres pour tous ces dérivés. Cependant le dérivé diméthylaminoéthylé se distingue par une toxicité aigüe plus faible.

Méthode de KNAFFL-LENZ (20)

Seuls le dérivé diéthylaminoéthyle et le dérivé dibutylaminoéthyle ont été éprouvés par cette méthode.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Chlorhydrate de 4-diéthylaminoéthyl 3-phényl 5-imino 1.2.4 oxadiazole

Poids des Cobayes mâles	Concentration de la solution	Dose mortelle totale en cm3 de solution	Dose mortelle en mg/kg
800 g	0,1 %	36	45
600 g	0,1 %	24,5	40
650 g	0,1 %	2 perfusions de 39 cm3 séparées par un repos de 1 heure	120
500 g	1,0 %	2,5	50
500 g	1,0 %	3,5	70

L'expérience de la troisième ligne semble prouver que le produit ne s'accumule pas et que son élimination est rapide. Les changements de concentration n'affectent guère les résultats.Finalement,

la dose mortelle par perfusion veineuse continue est en moyenne de 51 mg/kg, l'expérience de la troisième ligne n'étant pas comptée.

L'électrocardiogramme ne montre guère d'altération. Il se produit un ralentissement cardiaque assez précoce, sans troubles de la conduction. Ce n'est qu'à la période préagonique que se produisent des manifestations d'arythmie : extrasystoles ventriculaires et dissociation auriculo-ventriculaire ; ces accidents n'ont d'ailleurs rien de très caractéristique et sont concomitants de l'intoxication générale.

B. Toxicité chronique :

Deux composés de la présente série ont été soumis à une expérimentation de toxicité chronique : les dérivés diéthylaminoéthyle et dibutylaminoéthyle.

Mais c'est le dérivé diéthylaminoéthyle qui a été étudié de la façon la plus approfondie, en raison de l'application clinique qu'il a reçue.

Les deux produits ont été administrés à des lots de vingt rats. Chaque lot, composé d'un nombre égal de mâles et de femelles, recevait une dose quotidienne constante du produit par gavage. Des lots témoins ne recevaient dans les mêmes conditions que le solvant.

Les animaux étaient pris très jeunes, 80 g environ, venant donc d'être sevrés. Des pesées bihebdomadaires permettaient de suivre leur rythme de croissance. En fin d'expérience, les animaux étaient soumis à un contrôle hématologique, biochimique et histologique.

Le dérivé diéthylaminoéthyle a en outre été essayé de la même manière chez le Chien : deux mâles et une femelle.

Chlorhydrate de dibutylaminoéthyl 3-phényl 5-imino 1.2.4 oxadiazole

Poids des Cobayes mâles	Concentration de la solution	Dose mortelle totale en cm3 de solution	Dose mortelle en mg/kg
500 g	0,1 %	34	68
400 g	0,1 %	4	10
600 g	0,1 %	25	41
700 g	0,5 %	6,5	46
500 g	0,5 %	4	40
700 g	0,5 %	6	42
700 g	0,5 %	8,5	60
500 g	0,5 %	2,5	25

La moyenne des doses mortelles des cinq expériences à 0,5 % est de 42 mg/kg.

Deux chiens ont été traités de la même manière, avec des solutions à 1 % cette fois.

La dose mortelle du dérivé diéthylé est, chez un chien mâle de 8 kg, de 72 mg/kg.

La dose mortelle du dérivé dibutylé est, chez un chien mâle de 9 kg, de 100 mg/kg.

a) Dérivé diéthylaminoéthyle :

Rat :

Les doses mises en jeu ont été de 0,5-25 et 200 mg/kg par voie digestive. Elles correspondent respectivement au 1/1.000e, au 1/20e et 1/2e de la DL 50 par la même voie chez la Souris. Vingt rats par dose et par sexe ont été traités pendant trois mois. Une mortalité intercurrente imprévisible a entamé les effectifs des groupes traités et des groupes témoins, sans que ces accidents aient été assez nombreux pour entraîner la nullité de l'expérience.

Les examens hématologiques n'ont révélé aucune altération du nombre des globules rouges et blancs, ni de la répartition de ces derniers. Les taux d'urée n'ont présenté aucune anomalie par rapport à ceux des témoins. Les examens histologiques ont porté sur les organes suivants :

estomac
coeur
rein
foie
pancréas
rate

intestin grêle
testicule ou ovaire
surrénale

Fixés dans le liquide de Bouin dès le prélèvement, ils ont été ensuite inclus en paraffine et colorés à l'hématéine-éosine. Aucune altération du parenchyme de ces organes n'a pu être décelée. On pouvait notamment craindre une action irritante sur la muqueuse stomacale du fait de la mauvaise tolérance sous-cutanée. Aucune ulcération à l'oeil nu et aucune hyperémie ou phénomène irritatif quelconque n'a pu être décelé.

A la dose de 200 mg/kg, il arrivait que certains animaux présentassent des convulsions ; celles-ci étaient toujours réversibles et ne se répétaient pas forcément à chaque administration.

Chiens :

Trois chiens adultes, deux mâles et une femelle, ont été soumis à un traitement oral de plus de 18 mois, à la dose quotidienne constante de 25 mg/kg. Ces animaux ont présenté une croissance normale. Les seuls incidents constatés étaient des convulsions, toujours réversibles, qui survenaient à l'occasion d'une fausse orientation trachéale de la sonde gastrique.

Les trois chiens ont été sacrifiés ; des examents hématologiques, biochimiques et histologiques ont été effectués, sans qu'aucune anomalie ait pu être décelée.

b) Dérivé dibutylaminoéthyle :

Rat :

Deux doses, 20 et 200 mg/kg ont été administrées par gavage tous les jours à des groupes de quinze rats pour chaque sexe. Une mortalité intercurrente assez élevée a été retrouvée tant chez les témoins que chez les animaux traités à la forte dose, ce qui semble exclure une action toxique particulière du produit. Les animaux traités par la dose faible ont presque tous survécu, bien que cette dose de 20 mg/kg correspondît au 1/30e de la DL 50 de la Souris par voie buccale.

Les animaux ont été sacrifiés au bout de quatre mois ; leurs organes :

rein
foie
coeur
rate
estomac
intestin
surrénale
ovaire ou testicule
thyroïde
peau

ont été colorés à l'hématéine-éosine et examinés microscopiquement. Aucune anomalie n'a été révélée par rapport aux témoins, traités avec le solvant seul.

Des examens biochimiques ont été pratiqués sur le sang recueilli lors du sacrifice des animaux : dosage d'urée et de cholestérol sanguins, numération et formule sanguines. Aucun de ces examens n'a révélé d'anomalie.

Chiens :

Un essai préliminaire a été pratiqué durant six mois sur un jeune chien. Il a reçu une dose quotidienne de 100 mg/kg de produit. Un examen anatomopathologique des organes suivants :

vessie
testicule
intestin grêle
rate
pancréas
foie
rein
coeur
estomac
aorte
thyroïde
oeil

n'a révélé aucun signe de toxicité. Le poumon présentait des images d'oedème aigu, ce que la cause de la mort explique aisément : fausse route trachéale au gavage.

L'adjonction de la vessie fait suite aux recommandations de la réunion de la Société Européenne de Toxicologie (7).

On pense en effet que l'épithélium vésical est en contact prolongé avec les métabolites éliminés par l'urine. Or, on connaît, par exemple, l'influence cancérigène qu'exerce sur l'épithélium vésical l'exposition à certains additifs dans l'industrie du caoutchouc. Par analogie, il est permis de penser que l'on dispose d'un bon test d'apparition précoce de lésions malignes. Rien de tel n'a pu être décelé dans nos conditions.

C. Tératogénèse

Ce dérivé a été soumis à une expérience préliminaire de tératogénèse. Cinq rats mâles et dix rats femelles témoins traités au solvant seul ont été accouplés, à raison d'un mâle pour deux femelles par cage. Trois femelles se sont avérées stériles.

Au total, les sept autres ont mis bas 39 mâles et 34 femelles, soit 73 descendants et 5,2 descendants par portée en moyenne.

Les animaux traités, répartis de la même manière que les témoins, recevaient par gavage une dose quotidienne de 100 mg/kg de médicament. Ce traitement , infligé aux deux sexes, est commencé avant l'accouplement et poursuivi chez la femelle seule une fois la grossesse constatée. On ne l'arrête que lors du sevrage des petits. Dans les deux cas, témoins et traités, on laisse grandir les petits en en contrôlant le poids et en notant tout incident qui pourrait survenir : mortalité, morphologie, comportement.

Les sept femelles traitées et fécondées ont mis bas 26 mâles et 28 femelles, soit 3,9 petits par femelle en état de se reproduire. La différence avec les témoins n'est pas significative. Si cet essai est sommaire et rudimentaire, il a au moins l'avantage de montrer que le produit n'empêche pas les animaux de se reproduire, même à cette forte dose. Ensuite, l'observation des petits pendant 25 jours permet de se rendre compte macroscopiquement qu'aucune malformation grave ou apparente n'a surgi dans les portées.

Etude tératologique du dérivé diéthylamine (°) :

Cette étude a été conduite sur deux espèces

(°) Nous remercions Monsieur le Professeur DUCHENE-MARULLAZ de nous avoir communiqué ses conclusions.

animales à placenta, le Rat et le Lapin. Son objet était de montrer :

a) l'absence d'action sur les fonctions de reproduction,

b) l'absence d'effets néfastes sur la descendance.

Modalités expérimentales :

L'expérimentation a été menée selon les modalités suivantes : les femelles, destinées à la reproduction sont réparties en quatre lots ; les animaux des trois premiers lots reçoivent le produit à trois doses différentes ; un lot sert de témoin et ne reçoit que du solvant ; les doses ont été, chez le Rat, et chez le Lapin, de 10, 50 et 100 mg/kg.

Le traitement est institué dès le huitième jour précédant l'accouplement et poursuivi jusqu'au jour de la mise bas et du sacrifice.

On laisse un certain nombre de femelles mener leur gestation à terme et leur descendance n'est sacrifiée qu'après avoir eu le temps de croître pendant trente jours. On a ainsi la possibilité de noter des anomalies éventuelles. Les autres femelles sont sacrifiées le 21e jour après l'accouplement et on examine les foetus prélevés par césarienne ; on contrôle le nombre de foetus vivants et morts, ainsi que les points de résorption. En outre, ces examens sont complétés par une recherche d'anomalies tératologiques : difformités, fentes palatines, malformations viscérales et osseuses.

Une partie des petits est, en plus, soumise à une étude anatomopathologique des principaux organes à la fin de la période de 30 jours.

Les rates étaient en nombre de 80, les lapines de 37.

Résultats :

Aucun effet néfaste n'a pu être mis en évidence sur la conception ni la gestation. Aucune anomalie n'a pu être décelée à la suite des examens pratiqués sur les femelles gestantes, les foetus ou les petits de 20 jours, hormis quelques rats où on a trouvé une côte surnuméraire, phénomène courant et sans signification tératologique chez cette espèce. Ces côtes surnuméraires ont d'ailleurs été retrouvées tant chez les rats témoins que chez les traités.

Conclusion :

Dans les conditions expérimentales indiquées ci-dessus, le dérivé diéthylaminoéthyle est dépourvu d'action tératogène sur deux espèces animales à placentation analogue à celle de l'Homme. Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus chez la Souris gestante par autoradiographie.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

ETUDE DE L'ACTION SUR LA CIRCULATION CORONAIRE ET L'HEMODYNAMIQUE CARDIAQUE

I. Coronaires :

On découvre chez tous ces composés une action vasodilatatrice sur les coronaires à l'aide de la méthode de LANGENDORFF (22).

1. Dérivé diméthylamino isopropyle :

Doses en µg/cm3	Effet, en % d'augmentation de débit par rapport au débit initial	
10	30 12 46 21 27 10 23 16	Moyenne : 23 %
100	38 86 70 50 47 47	Moyenne : 56 %

...

2. Dérivé diméthylaminoéthyle :

Doses en µg/cm3	Effet, en % d'augmentation de débit par rapport au débit initial
10	16 23 8 30 0 0 28 25 45 Moyenne : 19 %
100	28 53 50 47 Moyenne : 44 %

3. Dérivé pipéridino éthyle :

Doses en µg/cm3	Effet, en % d'augmentation de débit par rapport au débit initial
10	47 30 44 31 36 25 Moyenne : 35 %
1	10 21 15 17 13 Moyenne : 15 %

4. Dérivés diéthylaminoéthyle et dibutylaminoéthyle

Nous nous arrêterons plus particulièrement à ces deux dérivés. Parmi les sels solubles de dialkylamino-alkyl-4 phényl-3 imino-5 oxadiazole 1.2.4 obtenus, ce sont eux en effet qui ont présenté avec le plus d'intensité et de régularité les propriétés pharmacodynamiques caractéristiques de cette famille.

Nous avons mis en évidence leur puissante action coronarodilatatrice sur le coeur isolé de Lapin.

MERCIER et DONNET (°) ont confirmé cette action sur l'animal entier.

Méthode de LANGENDORFF (22) :

Dérivé diéthylaminoéthyle :

Ce corps a donné par la méthode de LANGENDORFF les résultats rassemblés dans le tableau suivant :

(°) Nous remercions Messieurs les Professeurs MERCIER et DONNET de nous avoir communiqué le résultat de leurs expériences.

Nous tenons à exprimer notre gratitude à Monsieur le Professeur DONNET qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous initier à ces techniques.

N° du coeur	concentration de la drogue dans le liquide de perfusion	pourcentage d'augmentation par rapport au débit de base
1	10^{-6}	+ 100 %
	10^{-5}	+ 20 %
	10^{-4}	+ 175 %
2	10^{-5}	+ 120 %
	10^{-4}	+ [illegible]
3	10^{-6}	+ 25 %
	10^{-5}	+ 65 %
	10^{-4}	+ 215 %
4	10^{-6}	+ 20 %
	[illegible]	+ 95 %
5	10^{-6}	+ 20 %
	10^{-5}	+ 70 %
	10^{-4}	+ 125 %
6	10^{-6}	+ 23 %
	10^{-5}	+ 200 %
7	10^{-6}	+ 64 %
	10^{-5}	+ 47 %
	10^{-4}	+ 100 %
8	10^{-6}	+ 70 %
	10^{-5}	+ 100 %
	10^{-4}	+ 260 %

Par lavage avec du liquide de Tyrode, on revenait vite au débit initial, ce qui indique que le médicament ne se fixe pas sur le coeur.

Les moyennes des pourcentages d'augmentation des débits aux différentes concentrations ressortissent à :

$+ 51 \% \text{ à } 10^{-6}$

$+ 63 \% \text{ à } 10^{-5}$

$+ 124 \% \text{ à } 10^{-4}$

Il y a donc une certaine corrélation entre la dose et l'action. L'action elle-même est intense et a justifié la poursuite des travaux.

Pour sensibiliser la technique, nous avons cherché à antagoniser l'action coronaroconstrictrice du Cl_2Ba ou de l'extrait de posthypophyse par le produit, selon la méthode dont nous avons décrit le principe plus haut.

Les tableaux suivants résument les résultats trouvés :

Nombre d'expériences	Concentrations de dérivé diéthylaminoéthyle	Concentrations d'extrait de post-hypophyse	Résultats qualitatifs
3	50 µg/cm3	0,005 u/cm3	1fois inchangé 2fois légèrement augmenté
1	1 µg/cm3	0,005 u/cm3	débit + +
1	100 µg/cm3	0,005 u/cm3	débit inchangé
1	100 µg/cm3	0,01 u/cm3	débit légèrement augmenté
1	1 mg/cm3	0,01 u/cm3	débit + +

\+ = augmentation
\+ + = forte augmentation

...

Il va sans dire que les coeurs de Lapin réagissent normalement par une baisse de débit à la perfusion au liquide de Tyrode ne contenant que la post-hypophyse. Le cliché n° 1 illustre ce tableau.

Nous avons obtenu des résultats analogues lorsque nous remplacions l'extrait de post-hypophyse par du chlorure de Baryum à concentration constante. Le cliché n° 2 montre la progression de l'antagonisme : avec du Cl_2Ba pur, on a vasoconstriction. Avec une concentration en produit de 10^{-6}, la vasoconstriction est déjà moins forte ; avec le produit à 10^{-5}, la vasoconstriction est supprimée et à 10^{-4}, apparaît une forte dilatation.

Action cardiotonique :

Nous avons essayé de la mettre en évidence sur le coeur de Grenouille isolé, selon la technique de STRAUB et sur le coeur de Lapin isolé dont on enregistrait les contractions. Sur le coeur de Grenouille, une concentration de 10^{-5} ralentissait le rythme des battements et en diminuait l'amplitude. Dès lavage, l'activité reprenait identique à son niveau antérieur, contrairement à ce qu'on constate après digitaline. Le cliché n° 3 illustre le fait pour le ventricule de coeur de Lapin.

En l'absence d'action cardiotonique sur le myocarde non fatigué préalablement, on peut affirmer la parfaite réversibilité des actions du produit par lavage, donc l'absence de toute fixation cardiaque de type digitalique.

Dérivé dibutylaminoéthyle :

Le tableau suivant donne les résultats obtenus dans les mêmes conditions que pour le dérivé précédent :

Coeurs isolés de Lapin :

N° du coeur	concentration de la drogue dans le liquide de perfusion	pourcentage d'augmentation par rapport au débit de base
1	10^{-7}	+ 65 %
	10^{-6}	+ 70 %
	10^{-5}	+ 65 %
2	10^{-7}	+ 40 %
	10^{-5}	+ 200 %
3	10^{-8}	0 %
	10^{-7}	0 %
	10^{-6}	0 %
	10^{-5}	+ 60 %
4	10^{-8}	0 %
	10^{-7}	0 %
	10^{-6}	+ 40 %
	10^{-5}	+ 140 %
5	10^{-6}	0 %
	10^{-5}	+ 25 %
	10^{-4}	+ 60 %
6	10^{-5}	+ 30 %
7	10^{-7}	+ 30 %
8	10^{-7}	+ 30 %

La moyenne des pourcentages d'augmentation des débits est de :

+ 27 % à 10^{-7}
+ 27 % à 10^{-6}
+ 86 % à 10^{-5}

...

Antagonismes

Nombre d'expériences	Concentrations de dérivé dibutylaminoéthyle	Concentrations de Cl_2Ba	Variations de débit par rapp. à l'état initial
1	Essai à blanc	10^{-4}	- 71 %
	10^{-6}	10^{-4}	- 33 %
	10^{-5}	10^{-4}	+ 58 %
1	Essai à blanc	10^{-4}	- 55 %
	10^{-6}	10^{-4}	+ 12 %
	10^{-5}	10^{-4}	+ 126 %
1	Essai à blanc	10^{-4}	- 60 %
	10^{-6}	10^{-4}	- 30 %
	10^{-5}	10^{-4}	+ 115 %

Nombre d'expériences	Concentrations de dérivé dibutylaminoéthyle	Concentrations d'extrait de posthypophyse	Variations de débit par rapp. à l'état initial
1	Essai à blanc	0,01 u/cm3	- 35 %
	10^{-6}	0,01 u/cm3	- 16 %
	10^{-5}	0,01 u/cm3	+ 33 %
1	Essai à blanc	0,01 u/cm3	- 50 %
	10^{-6}	0,01 u/cm3	- 50 %
	10^{-5}	0,01 u/cm3	+ 144 %
1	Essai à blanc	0,01 u/cm3	- 89 %
	10^{-6}	0,01 u/cm3	- 68 %
	10^{-5}	0,01 u/cm3	+ 86 %

Action sur les coronaires et la dynamique circulatoire chez le Chien in vivo

Il était important de confirmer les résultats précédents par une technique sur l'animal entier.

Le débit coronaire a été mesuré par cathétérisme du sinus veineux. On a en outre procédé à la mesure du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène par le myocarde. Nous allons donner dans les paragraphes suivants une description détaillée de la technique, de l'interprétation des résultats et en tirer une conclusion.

a) Technique de mesure du débit coronaire et du travail cardiaque :

L'animal utilisé est le Chien, anesthésié au chloralose. Dans un premier temps, on pratique une incision au cou afin de dégager les deux veines jugulaires, la carotide droite et l'artère thyroïdienne inférieure - petit émissaire de la carotide commune droite dont on verra l'utilité plus loin ; on installe en outre une canule trachéale pour l'assistance respiratoire de l'animal. On couche ensuite l'animal sur le flanc gauche et on incise le flanc droit au niveau du quatrième espace intercostal, on écarte largement la quatrième et la cinquième côte, on pratique le pneumothorax et on incise la plèvre. Après avoir récliné le lobe supérieur du poumon droit, on découvre le coeur, qu'on dégage en fendant le péricarde. Ces opérations sont sanglantes et rendent absolument nécessaire une hémostase soignée à tous les niveaux. L'animal est d'ailleurs maintenu sous perfusion lente de Dextran tout au long de la préparation et de l'expérience, afin de lui maintenir une masse sanguine aussi proche que possible de la normale. De plus, le sang qui finit par transsuder dans la cavité générale est aspiré et réinjecté dans la circulation.

Pour mesurer le débit du sinus coronaire, on recueille le sang qui s'en écoule à l'aide d'une canule ; on l'y insère en en dirigeant le bout olivaire par la jugulaire droite, la veine cave supérieure et, en sentant le trajet avec l'index, on vérifie son bon emplacement à la base de l'oreillette droite dans le sinus veineux coronaire.

Le bout distal de la canule est le point de départ d'un circuit comprenant un rotamètre de SHIPLEY-WILSON (41), et un trajet de retour vers la jugulaire gauche. La jugulaire gauche est munie d'une dérivation et c'est par un ajutage latéral de cette dérivation que le sang coronaire se jette dans le courant veineux qui fait retour à l'oreillette droite. La totalité de ce circuit doit être préalablement purgée de toute bulle d'air et remplie de soluté physiologique. On évite la coagulation en traitant l'animal par l'héparine. La pression générale est mesurée à l'artère fémorale au moyen d'un manomètre de LUDWIG.

Pour la mesure du travail cardiaque, on a besoin de connaître la teneur en oxygène des sangs artériel et veineux. Le sang artériel est recueilli au niveau de l'artère thyroïdienne, évitant ainsi d'interrompre la circulation carotidienne. Le sang veineux est obtenu par ponction du ventricule droit ; on obtient du sang veineux coronaire mêlé à du sang veineux de la circulation générale, ce qui constitue une approximation. La fréquence cardiaque est mesurée au cardiotachomètre.

b) Interprétation des données expérimentales :

La simple connaissance du débit coronaire n'est pas suffisante. Ce que nous savons des influences du travail cardiaque, de la pression artérielle générale, de la consommation myocardique d'oxygène nous oblige à tenir compte de ces interactions pour pouvoir apprécier de façon plus précise les données de la débimétrie coronaire.

Travail cardiaque :

On l'obtient par le calcul. Si on appelle P la pression d'expulsion du sang dans les artères, V le volume de l'ondée sanguine systolique, F la fréquence des battements par minute, le travail T s'exprime par la formule :

$$T = P \times V \times F \qquad (1)$$

Dans cette égalité, le produit V x F exprime le débit cardiaque, qu'il faut donc déterminer.

Plutôt que de mesurer le volume systolique, on préfère mesurer en un seul temps le débit cardiaque par application du principe de FICK à l'oxygène. Il s'énonce ainsi : lorsqu'on connaît la quantité d'oxygène absorbée au niveau des poumons par minute, le débit cardiaque est donné par le rapport :

$$\frac{\text{Quantité d'oxygène}}{\text{Concentration dans le sang artériel - concentration dans le sang veineux}} \qquad (2)$$

Le dénominateur est connu par des mesures d'oxymétrie sur les prélèvements de sang artériel et veineux mentionnés plus haut.

Le numérateur est égal à la quantité d'oxygène inspirée par l'animal par minute et correspond à l'enrichissement en oxygène du sang expulsé

par le ventricule droit. Cette grandeur se mesure par spirométrie. L'animal étant en respiration artificielle, la pompe de STARLING est alimentée par de l'oxygène pur renfermé dans une cloche ; le niveau de cette cloche s'abaisse régulièrement et une inscription se fait simultanément ; la pente du graphique donne la quantité d'oxygène absorbée par minute. Le quotient de la division (2) est donc égal au débit sanguin pulmonaire, donc du coeur droit. Les deux coeurs ayant nécessairement un débit égal, il suffirait de multiplier par deux le quotient (2) pour obtenir le débit total du coeur.

Finalement, le travail cardiaque se calcule par application de la formule :

$$T = (0,13 \times 13,6) \times \text{débit par minute}$$

P est connu pour chaque ventricule : c'est la somme des pressions qui règnent dans l'artère pulmonaire et dans la fémorale ; elles ont en général des valeurs respectives de 12 cm/Hg et de 1 cm/Hg, soit 0,13 m/Hg en tout.

13,6 est le facteur de conversion de la pression en mètres d'eau ; le débit s'exprime en cm3/minute. T s'exprime donc en grammes/mètres/minute.

c) Rendement cardiaque :

C'est le rapport entre le travail et la consommation d'oxygène cardiaque ou encore le travail que permet d'effectuer chaque cm3 d'oxygène consommé.

On accède à la consommation d'oxygène en dosant l'oxygène dans le sang artériel et dans le sang coronaire veineux. On rapporte à 100 g de tissu myocardique, compte tenu du débit coronaire par minute.

d) Action antifibrillatoire :

1. auriculaire :

De nombreuses techniques ont été décrites. Nous considérerons ici la fibrillation auriculaire étudiée par la technique de SCHERF (39) chez le Chien. Une thoracotomie droite, comme plus haut, permet d'atteindre le coeur qu'on dégage du péricarde. Sur l'oreillette droite, on dépose un tampon de coton hydrophile, imbibé de dix gouttes de solution d'acétylcholine à 5 %. On laisse en place pendant quinze secondes et déclenche la fibrillation en pinçant l'oreillette. On note la durée de la fibrillation. En général, trois pincements suffisent à faire fibriller l'oreillette avant traitement. Si après traitement le phénomène ne se reproduit plus dans ces conditions, on considère la protection comme totale. On peut aussi utiliser une méthode curative : la fibrillation est provoquée et le produit injecté au bout d'une minute. On mesure le nouveau temps de fibrillation et compare à ce qui se passe lors des essais témoins.

Nous avons bien vérifié que les produits n'avaient pas d'effet atropinique.

2. ventriculaire :

La fibrillation ventriculaire est étudiée par

une méthode plus approximative : chez le Rat endormi à l'uréthanne et maintenu en respiration artificielle, on pratique une perfusion intraveineuse lente d'une solution à 0,2 ‰ de 2489 F (4-amino 4' diéthylaminopropylamino diéthyl sulfone) à raison de 0,75 cm3/minute.

L'électrocardiogramme montre alors des troubles du rythme, des extrasystoles ventriculaires isolées ou en salves, une augmentation de voltage de S et T qui prend un aspect en dôme caractéristique des états préfibrillatoires, des salves de tachycardie ventriculaire. On arrête la perfusion à ce stade. Chez un animal prétraité avec un produit actif, il faut perfuser une quantité plus importante de sulfone que chez les témoins. On va donc comparer les quantités de sulfone nécessaires chez les témoins et les traités.

e) Résultats :

Nous avons vu dans le paragraphe I que les deux dérivés les plus actifs étaient le dibutylaminoéthyle et le diéthylaminoéthyle. Ce sont donc ces deux-là qui ont été soumis à l'expérimentation dont les modalités ont été décrites aux paragraphes a et b.

Dérivé dibutylaminoéthyle :

Débit coronaire

Débit et travail cardiaques - consommation d'oxygène cardiaque

1. Débit coronaire :

Plusieurs doses ont été mises en jeu, le produit étant toujours administré par voie intraveineuse. La dose de 5 mg/kg reste inefficace. Par contre, à la dose de 10 mg/kg, le débit coronarien est très fortement augmenté ; le pourcentage d'augmentation est de 30 à 70 % respectivement à la première et à la deuxième minute qui suivent l'injection. Il s'est même élevé une fois à 100 %. L'hypotension qui accompagne ces injections intraveineuses n'empêche d'ailleurs pas le débit coronaire de s'accroître, même dans les conditions sévères qu'entraîne la thoracotomie.

2. Rythme, débit et travail cardiaques :

Ces mesures ont été faites sur des chiens non thoracotomisés. L'injection d'une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse n'influence que faiblement la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Le débit cardiaque est abaissé de 33 % à la quinzième minute qui suit l'injection. Une dose de 15 mg/kg intraveineuse diminue davantage la pression artérielle (- 50 % à la deuxième minute) et la fréquence cardiaque (- 35 %) ; par contre, le débit cardiaque n'est pas plus affecté qu'à 10 mg/kg. Le travail cardiaque est constamment diminué : 20 % dès la quinzième minute à 10 mg/kg, 63 % à 15 mg/kg ; ces diminutions de travail coïncident avec le maximum d'hypotension. Le fait que le débit cardiaque s'abaisse moins que le travail semble indiquer qu'il se produit une vasodilatation périphérique importante.

3. Consommation d'oxygène par le myocarde :

Elle a été étudiée à deux doses : 5 et 10 mg/kg. Ce n'est qu'avec 10 mg/kg qu'on observe un phénomène net. En effet, à cette dose, le degré de

saturation du sang veineux coronaire a augmenté jusqu'à 58 % dans les premières minutes qui suivent l'injection intraveineuse. La consommation d'oxygène par le myocarde augmente au maximum de 15 %. Le pourcentage d'augmentation du débit coronaire est très supérieur au pourcentage d'augmentation de la consommation d'oxygène. Il y a donc bien vasodilatation coronarienne.

A la dose de 10 mg/kg, le dérivé dibutylaminoéthyle est donc coronarodilatateur, légèrement bradycardisant ; il diminue le travail et la consommation d'oxygène du myocarde.

Ces résultats confirment donc pleinement nos expériences sur le coeur isolé.

Pourcentages de variation chez le chien anesthésié non thoracotomisé

Dérivé dibutylaminoéthyle

Temps après injection i.v. de 10 mg/kg	Pression artérielle	Rythme cardiaque	Débit cardiaque	Travail cardiaque
2 min.	- 7,3	- 9,2	+ 0,45	- 5,3
5 min.	+ 3,1	- 5,25	-11	- 6,8
15 min.	+ 0,4	- 5,7	-33	- 19,2
25 min.	+ 0,7	- 0,1	-24	- 20,2

Ces animaux recevaient 10 mg/kg de dérivé dibutylaminoéthyle par voie intraveineuse (moyenne de quatre chiens).

Pourcentages de variation chez le chien thoracotomisé chez lequel on mesure aussi le débit coronaire.

Dérivé dibutylaminoéthyle

Temps après injection i.v. de 10 mg/kg	Pression artérielle	Rythme cardiaque	Travail cardiaque	Débit coronaire	Consomm. d'oxygène cardiaque
1-2 min.	- 30	- 13	- 31	+ 52	- 0,5
5 min.	- 46	- 18	- 56	- 12	- 14
15 min.	- 44	- 11	- 54,4	- 15	- 14
25 min.	- 46	- 14	- 52	- 15	- 17

L'augmentation de débit coronaire est maximum à la première ou à la deuxième minute. Le chiffre moyen indiqué pour ce temps admet comme variations extrêmes + 16 % et + 119 %. Il est toujours supérieur à la moyenne des débits initiaux.

Action antifibrillatoire auriculaire et ventriculaire :

a) auriculaire :

Le produit a été administré aux doses de 5 et 10 mg/kg et on a réalisé quatre expériences avec chaque dose.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Doses en mg/kg i.v.	Durée de la fibrillation		Diminutions en %	Moyenne des %
	Témoins	après le dérivé		
5 mg/kg	15 min. 8 min.30 24 min.30 8 min.30	11 min. 3 min. 10 min.30 5 min.	26,6 64,7 56,7 41,2	47,3
10 mg/kg	15 min. 8 min.30 13 min. 12 min.30	1 min.45 1 min.45 0 min.45 1 min.45	88,3 79,4 94,2 86	87

En même temps, les effets cardiovasculaires de l'acétyl choline injectée n'ont pas été modifiés ou seulement modérément diminués, ce qui démontre que le dérivé dibutylaminoéthyle n'a pas d'effets vagolytiques.

Ces résultats montrent que ce produit exerce des effets antifibrillants très nets à la dose de 5 mg/kg (la durée de fibrillation auriculaire étant diminuée d'environ 50 %). A la dose de 10 mg/kg, l'effet antifibrillant est très important, la durée de la fibrillation étant pratiquement diminuée de 90 %.

b) <u>ventriculaire</u> :

Les résultats des expériences de perfusion de rats au 2489 F figurent au tableau suivant :

Doses de dérivé dibutylamino-éthyle en mg/kg	Nombre d'animaux	Doses de 2489F nécessaires en mg/kg	Augmentation en %
0	30	1,62	0
2	12	2,09	22
5	12	3,43	53

On voit que le produit exerce des effets anti-fibrillants ventriculaires à la dose de 2 mg/kg.

En outre, lorsqu'un état préfibrillatoire durable a été provoqué chez certains animaux par la perfusion de 2489 F, l'injection d'une dose supplémentaire du produit ramène immédiatement l'électrocardiogramme à la normale

Dérivé diéthylaminoéthyle :

I. Hémodynamique cardiaque :

On a étudié :

- débit coronaire
- débit cardiaque - travail et consommation d'oxygène

...

1. Débit coronaire :

Quinze chiens ont été utilisés dans ce travail. Le produit a été injecté par voie intraveineuse à des doses de 5 à 10 mg/kg. On observe constamment une diminution de la fréquence cardiaque et une hypotension.

Le débit coronaire augmente de 6 à 48 %, même lorsque la pression artérielle est abaissée.

La répétition des injections sur une même préparation entraîne à chaque fois une hypotension mais continue à avoir un effet favorable sur le débit coronaire. Il n'y a donc pas de tachyphylaxie.

2. Débit cardiaque - travail et consommation d'oxygène :

On a opéré sur sept chiens de 11,5 à 19 kg. Le travail cardiaque a augmenté cinq fois sur sept. La consommation d'oxygène a diminué cinq fois sur sept ; elle est restée stationnaire dans un cas. Dans quatre cas, l'augmentation de travail cardiaque a coïncidé avec une diminution de la consommation d'oxygène et dans un cas avec une consommation d'oxygène inchangée. Le dérivé diéthylaminoéthyle a donc une action favorable sur le rendement cardiaque.

Chien N°	Poids kg	débit cardiaque en 1/min			consommation d'0_2 ml/min pour 100 g de coeur			travail cardiaque kgm/min			temps de la 2° mesure après injectio
		avant	après	var. % ±	avant	après	var. % ±	avant	après	var. % ±	
1	19	0.98	1.35	+ 40	6.34	5.6	- 11	1.09	1.17	+ 6	45"
2	17	1	1.50	+ 50	9	8.96	-	0.85	1.3	+ 49	1'
3	10	1.6	2.3	+ 43	3.18	2.8	- 13	1.91	2.64	+ 37	1'15"
4	14	1.4	1.18	- 15	4.01	5.23	+ 36	2.41	1.34	- 44	3'
5	15	1.8	2.2	+ 16	2.15	2.09	- 3	2.31	2.49	- 3	3'
6	13	1.8	2.2	+ 22	1.50	1.02	- 32	3.1	3.15	+ 12	1'45"
7	11,5	1.5	2.1	+ 40	8.77	5.07	- 43	2.6	3.02	+ 15	

avant et après injection de dérivé diéthylaminoéthyle - 10 mg/kg i.v.

Le fait que l'hypotension s'accompagne fréquemment d'une augmentation du débit cardiaque montre l'origine périphérique de la chute tensionnelle.

II. Action antifibrillatoire :

Elle se retrouve encore ici, tant au niveau du ventricule que de l'oreillette.

Par la technique de SCHERF (39) chez le Chien, il suffit de 1 à 5 mg/kg pour que la fibrillation auriculaire cesse dès la fin de l'injection.

Chez le Cobaye, dont les ventricules sont mis en fibrillation par l'intermédiaire d'un neurostimulateur, après thoracotomie sous respiration artificielle, on peut confirmer cette propriété, tant par la méthode préventive que curative.

Des doses de 0,4 à 1 mg/kg i.v. préviennent la fibrillation pendant des périodes de trois à vingt-cinq minutes. Elles suppriment une fibrillation déjà installée en treize secondes dans le cas le plus favorable.

Effet préventif du dérivé diéthylaminoéthyle sur la fibrillation ventriculaire

N° Cobaye	Dose injectée	Fibrillation		Efficacité du Produit
		Temps d'apparition après injection	Durée	
1	1 mg/kg	pas de fibrillation pendant 25 min.		+++
2	1 mg/kg	5 min.	transitoire	+
3	0,75mg/kg	3 min.30	4 min.	±
4	1 mg/kg	8 min.	4 min.	+
5	1 mg/kg	1 min.	prolongée	-
6	1 mg/kg	pas de fibrillation		+++
7	0,4 mg/kg	1° inj. 2 min.	5 sec.	-
		2° inj. 4 min.	12 min.	- -
8	0,5 mg/kg	1° inj. 15 sec.	10 sec.	-
	1 mg/kg	2° inj. 9 min.45	4 sec.	+

...

Etude du débit sanguin périphérique :

Par suite de l'existence de leurs propriétés vasodilatatrices au niveau des coronaires, il devenait intéressant de savoir si ces dérivés dialkylaminoalkylés du phényl-3 imino-5 oxadiazole 1.2.4 agissaient également sur le calibre des vaisseaux périphériques. Pour cela nous avons mis en oeuvre un certain nombre de techniques, déjà exposées plus haut et dont nous donnerons ici les résultats.

1. Perfusion d'organes isolés :

Il s'agit de la perfusion de l'oreille de Lapin selon la technique classique de PISSEMSKI (33) et du train postérieur de Rat selon un principe analogue.

Nous avons vérifié préalablement à l'expérience que ces préparations réagissaient toujours par une vasoconstriction à l'injection, dans le circuit de perfusion, de doses minimes d'adrénaline. Par contre, aucun des produits dont nous avons entrepris l'étude ne s'est révélé actif. Il en était du reste de même de l'acétylcholine, car le grave inconvénient de ces méthodes est leur incapacité à révéler une action vasodilatatrice, tout au moins lorsqu'on utilise le tonus vasculaire spontané de la préparation. C'est pourquoi nous avons également eu recours à des essais in vivo.

2. Techniques in vivo :

Etude de l'action au niveau des territoires splanchniques par oncographie rénale :

Cette technique, trop classique pour devoir être décrite, a été mise en oeuvre chez le Chien. C'est encore l'adrénaline qui sert de substance de référence, car, injectée par voie intraveineuse à 2,5µg/kg,

elle provoque une vasoconstriction rénale contemporaine d'une hypertension artérielle ; on voit donc sur le tracé une élévation de l'inscription du manomètre de LUDWIG qui coïncide avec une dépression de l'inscription en provenance de l'oncographe.

Dérivé diéthylaminoéthyle :

Des injections intraveineuses ont été pratiquées à des doses de 0,05 - 0,1 - 2 et 5 mg/kg chez le Chien. Les effets sur la pression artérielle générale étaient nuls jusqu'à la dose de 1 mg/kg, puis une hypotension brève et passagère ensuite proportionnelle à la dose: - 1 cmHg à 2 mg/kg, - 3 cmHg à 5 mg/kg.

L'évolution simultanée de l'oncogramme rénal montrait parfois pour 0,1 mg/kg une légère ascension du tracé, interprétable comme une vasodilatation active, puis, ultérieurement , une dépression du tracé, correspondant à une vasoconstriction passive.

Dérivé dibutylaminoéthyle :

Ici encore, il peut arriver que de faibles doses, 1 mg/kg i.v., produisent une légère hypertension passagère avec une vasoconstriction rénale.

Les doses plus élevées provoquent une brève hypotension réversible avec vasoconstriction passive du rein.

Pléthysmographie d'impédance :

Nous en avons exposé plus haut le principe et le mode opératoire. SCHUHFRIED (40), en clinicien, borne son expérimentation à l'Homme : faites au doigt, au bras ou à la jambe, les mesures donnent des indications surtout qualitatives sur l'état de perméabilité du système vasculaire. Les résultats sont déduits de l'amplitude de la courbe, de la pente plus ou moins forte de sa partie ascendante initiale, de la pointe plus ou moins émoussée de son sommet et de la position de l'onde dicrote.

Le tracé du rhéogramme d'impédance normal se présente sous l'aspect d'une succession d'ondes, au rythme des pulsations artérielles. La forme de ces ondes est la même que celle d'un sphygmogramme classique. Après une ascension systolique rapide, prenant un départ brusque à partir de la ligne de base, la courbe s'infléchit à nouveau vers le bas en formant un sommet étroit ; la partie descendante comporte une onde dicrote très nette. Par planimétrie de la surface de l'onde, on obtient une valeur proportionnelle à l'intégrale de la courbe, ce qui permet des comparaisons entre période initiale et période d'activité d'une drogue, cas qui nous intéresse plus particulièrement ici. Les auteurs décrivent les altérations cliniques du tracé.

C'est ainsi que dans l'artérite oblitérante de la jambe, un pléthysmogramme pris en périphérie par rapport à l'obstacle donne un tracé de faible amplitude, un sommet émoussé, pas de dicrotisme, mais une pente initiale encore forte ; si l'obstruction d'une artère fémorale est totale, le rhéogramme se présentera sous la forme d'une simple modulation de la ligne de base ; la surface de ces ondulations sera alors le reflet fidèle des suppléances qui s'établissent par des artères collatérales.

L'altération peut porter, non plus sur la perméabilité du vaisseau, mais sur la qualité de la paroi. Une rigidité de la paroi vasculaire se traduit sur

le rhéogramme par un aspect plus ramassé de la courbe; la pointe s'arrondit et surtout l'onde dicrote tend à se confondre avec la ligne de base.

La perte de l'élasticité des vaisseaux sains peut survenir lors de l'action relâchante d'un vasodilatateur ; dans ce cas, l'onde dicrote apparaît précocement près du sommet de la courbe ; cet aspect se voit également lorsque la vasodilatation est due à la chaleur ou à la suppression des réflexes vasoconstricteurs sympathiques. Ce phénomène s'explique aisément : par suite de l'augmentation du diamètre des vaisseaux et de la baisse des résistances périphériques, l'onde dicrote, due à la réflexion de l'onde pulsatile sur les parties terminales du réseau vasculaire, met moins de temps à se propager.

A-t-on affaire à un spasme se produisant sur des vaisseaux sains par ailleurs, le rhéogramme prend l'aspect d'ondes d'amplitude réduite, à pente initiale forte et sommet étroit, la présence de l'onde dicrote à son emplacement normal pouvant cependant manquer dans les cas graves. En cas de relâchement, au contraire, l'amplitude est exagérément haute, le sommet arrondi par suite de sa confusion avec l'onde dicrote, la retombée franche sur la ligne de base. Ce sont ces aspects qui sont susceptibles d'intéresser le pharmacologue.

Il ne faut pas perdre de vue cependant que la rhéographie d'impédance est une technique de mesure globale du volume des pulsations ; la rhéographie traduit en impulsions électriques le phénomène circulatoire entier sans chercher à en isoler une composante indépendante. Il sera donc très important de ne tenir compte que des résultats obtenus dans des conditions stables de fréquence cardiaque, de pression sanguine, de débit cardiaque systolique.

L'étude empirique de l'interaction fréquence cardiaque/amplitude du rhéogramme se traduit grossièrement par une hyperbole équilatère : les variations de fréquence cardiaque entraînant des variations inverses

de l'amplitude. Il est évidemment difficile de faire subir une correction aux tracés obtenus. Nous nous contentons de noter si la fréquence cardiaque est notablement modifiée après injection des médicaments.

La pression sanguine est également déterminante : de sa valeur dépend surtout l'amplitude du rhéogramme. Ce n'est qu'en dernier lieu, lorsqu'elle atteint des valeurs très basses, qu'elle en altère aussi la forme.

Il serait intéressant d'appliquer la rhéographie d'impédance à la mesure du flux sanguin à travers une région. Or, ceci semble impossible. KAINDL (16) le prouve par l'expérience suivante : Sur un volontaire, on enregistre le rhéogramme transversal de la région cubitale. Simultanément, on pose une aiguille à demeure dans l'artère brachiale. Un garrot gonflable est installé sur le bras en amont et on mesure la pression qui y règne ; on commence par obstruer les vaisseaux à l'aide du garrot ; rien ne coule de l'aiguille à demeure, puis on relâche par paliers la pression du garrot en la notant ; pour chaque palier de décompression, on recueille en éprouvette graduée le sang écoulé par l'aiguille pendant un temps égal et on inscrit le rhéogramme. L'auteur montre qu'il faut comprimer à 134 mm Hg pour recueillir un volume sanguin égal à 85 % de la valeur initiale avant compression mais que l'amplitude du rhéogramme avait déjà décru de 61 % à ce stade. C'est donc l'absence de parallélisme entre le débit sanguin et l'amplitude du rhéogramme qui rend cette mesure de débit impossible.

Finalement, nous avons opéré de la façon suivante : nous n'avons retenu comme espèce animale que le Chien: seul gros animal de laboratoire, il permettait d'obtenir de beaux tracés. L'anesthésie au pentobarbital sodique lui conférait une bonne immobilité, à laquelle contribuait de surcroît un certain degré de dépression respiratoire.

Les électrodes externes étaient posées sur la peau de la patte arrière rasée et enduite de pâte

conductrice. Ces électrodes sont constituées de feuillard d'aluminium, de 10 mm de largeur, quelques dixièmes de millimètre d'épaisseur et 10 cm de longueur.

Les enregistrements se pratiquaient de la façon suivante :

- enregistrement du rhéogramme avant tout traitement ;
- injection du produit, puis enregistrements à intervalles réguliers de 1/4 à 1/2 minute durant les premières minutes, puis de cinq minutes ensuite s'il y avait lieu. La vitesse de déroulement du tracé de l'électrocardiographe était de 25 mm/sec.

L'interprétation des tracés a été réalisée à partir de la surface des ondes, mesurée par planimétrie et nous nous sommes borné à comparer les surfaces des courbes avant, puis à des intervalles réguliers, après les injections de médicaments. Aux doses mises en jeu, il ne se produisait pas de bradycardie importante.

Dans quelques expériences, nous avons enregistré simultanément l'oncogramme rénal, la pression artérielle et le rhéogramme.

Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus au cours de cinq expériences successives.

Résultats de quelques expériences de pléthysmographie d'impédance

N° et poids Chien	Produit — voie et dose	Temps après injection	Surface d'onde en mm2 avant	Surface d'onde en mm2 après
N° 1 12 kg	dérivé diéthylaminoéthyle 5 mg/kg i.v.	15s	51	54
		30s		70
		2m		49
	dérivé dibutylaminoéthyle 5 mg/kg i.v.	15s	50	112
		1m		57
	isoxsuprine 1 mg/kg i.v.	15s	57	126
		1m30s		100
N° 2 10 kg	dérivé diméthylaminoéthyle 5 mg/kg i.v.	15s	131	240
N° 3 14,5 kg	dérivé piperidinoéthyle 5 mg/kg i.v.	15s	42	80
		30s		150
		1m		103
		1m30s		65
		16m		53
	soluté salé isotonique volume équivalent i.v.	15s		53
	dérivé diéthylaminoéthyle 5 mg/kg i.v.	15s		105
		30s		94
		1m		110
		3m		90
N° 4 5,5 kg	dérivé diéthylaminoéthyle 10 mg/kg i.v.	2m	155	345
		14m		200
	nicotinate de sodium 8 mg/kg i.v.	1m		198
N° 5 10 kg	dérivé diéthylaminoéthyle 1 mg/kg i.v.	30s	200	215
		1m30s		220
		5m		240
	id. 5 mg/kg i.v.	1m30s		200
		4m		270
	isoxsuprine 5 mg/kg i.v.	45s	137	200
		2m30s		200
		5m		168
	dérivé dibutylaminoéthyle 2 mg/kg i.v.	2m	19	35
		6m		28

...

L'injection intraveineuse des dérivés diéthyle, dibutyle, piperidinoéthyle est suivie d'une augmentation souvent considérable de l'irrigation de la patte. C'est ainsi que chez le Chien n° 4 on voit augmenter de 120 % la surface d'onde pour une dose de 10 mg/kg i.v. de dérivé diéthyle, et que chez le Chien n° 5 la surface d'onde augmente de 84 % pour une dose de 2 mg/kg i.v. de dérivé dibutyle. Les clichés n° 5, 5bis, 5ter, 5quater, 5quinquies montrent des exemples de tracés.

Les dérivés du imino-5 phényl-3 oxadiazole 1.2.4 font preuve d'une activité constante. Nous nous sommes surtout intéressé aux dérivés diéthyl et dibutylaminoéthyle en 4. Au cours de trois essais, le dérivé diéthyle a multiplié par 2 à 2,5 l'amplitude du tracé. Cette action met en général 20 minutes à disparaître, quelquefois plus.

Le dérivé dibutyle est donc d'une activité sensiblement égale. Mais cette action semble pouvoir s'exercer même dans des conditions assez sévères : le chien n° 5 était fortement hypotendu à la suite d'une injection intraveineuse d'Isoxsuprine à la dose de 2 mg/kg et présentait dès avant un tracé rhéographique d'obstruction : versant systolique oblique, amplitude très réduite, onde dicrote indiscernable. Malgré l'état d'épuisement de cet animal, une dose de 2 mg/kg i.v. de dérivé dibutyle a fait monter l'amplitude de 4 mm à 9 mm et la surface de 19 à 35 mm2.

L'action sur la vasomotricité de ces dérivés a, ainsi, été étudiée par deux méthodes différentes :

- perfusion d'organes isolés,
- pléthysmographie d'impédance.

De ces deux méthodes, la première n'a donné que des résultats négatifs. Bien que l'on puisse en étendre l'application aux vasodilatateurs en jouant sur un antagonisme entre vasoconstricteur connu et produit

à essayer, nous avons préféré passer tout de suite à une méthode utilisant l'animal entier, muni de son irrigation sanguine, de centres nerveux et d'un tonus vasomoteur intact.

A quel niveau du système circulatoire les oxadiazoles portent-ils leur action ? Il y a une concordance excellente entre les résultats de toutes les méthodes d'études in vivo que nous avons appliquées, sauf pour l'oncographie rénale. Or, on sait que dans un membre, par exemple, la section totale des capillaires est supérieure de beaucoup à celle des grosses artères qui le desservent. L'état d'ouverture des capillaires est donc déterminant pour faciliter ou mettre obstacle à l'irrigation sanguine. De plus, tous ces produits sont doués de propriétés relâchantes de la fibre lisse quelquefois très marquées. Toutes ces raisons permettent de penser que leur action vasodilatatrice s'exercerait principalement au niveau des capillaires et dans tous les tissus : peau et tissus sous-jacents, notamment muscles.

Il n'est pas impossible que cette vasodilatation périphérique soit à l'origine des effets hypotenseurs que l'on constate chez l'animal après injection intraveineuse de doses suffisantes de ces produits.

Corrélations entre la pharmacodynamie cardiovasculaire et la clinique :

Les propriétés coronarodilatatrices et antispasmodiques du diéthylaminoéthyl-4 imino-5 phényl-3 oxadiazole 1.2.4 le prédestinaient à une utilisation en cardiologie dans les affections des coronaires. Les travaux cliniques ont confirmé chez l'Homme les résultats de l'expérimentation animale.

Nous devons à STERNE (45) les renseignements suivants :

Administré par voie digestive sous forme de comprimés,

le produit amène une sédation des manifestations douloureuses de l'angine de poitrine, une augmentation du périmètre de marche, et, en général, de la résistance à l'effort ; simultanément, les malades diminuent ou suppriment leur dose de trinitrine.

Contrairement à cette dernière, dont l'effet est immédiat, le diéthylaminoéthylphényliminooxadiazole n'agit que progressivement au bout de quelques jours nécessaires vraisemblablement à une certaine imprégnation de l'organisme.

Mis à part quelques cas d'intolérance gastrique, aucun effet secondaire n'est venu perturber le traitement ; notamment, aucune hypotension, aucune incompatibilité avec d'autres médicaments, tels que les anticoagulants,n'a été constatée.

En outre, comme le laissait supposer l'existence d'un pouvoir vasodilatateur périphérique, le produit a été essayé avec succès dans les artérites des membres inférieurs accompagnées de claudication intermittente.

Une statistique établie par des cliniciens illustre ces résultats : sur 216 angineux, on compte 151 très bons résultats, 19 résultats partiels et 46 échecs totaux (48).

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DIVERSES

Dès 1960, SILVESTRINI et coll. (42) signalaient un ensemble de propriétés pharmacodynamiques intéressantes lors de l'étude de dérivés voisins ayant pour squelette commun le phényl-3 dialcoylaminoalcoyl-5 oxadiazole 1.2.4. Leur action comprend : l'anesthésie locale, l'action antispasmodique, l'action antitussive, l'action analgésique et l'action antiinflammatoire. Mais, outre que leurs méthodes d'étude différaient souvent des nôtres et qu'ils aient eu recours exclusivement à la voie parentérale lorsqu'ils employaient des animaux entiers, les auteurs reconnaissent n'avoir pu établir aucune relation entre ces diverses propriétés ; tous leurs produits ne présentaient pas tous les propriétés indiquées ci-dessus et les maximums d'intensité de ces propriétés ne se groupaient pas sur un même dérivé.

Nous avons repris le même canevas, avec des méthodes que nous préciserons au fur et à mesure que nous les exposerons. Notre but était surtout de parfaire l'investigation de la série chimique qui nous concerne.

A. Etude de pharmacodynamie générale :

Cette étude a été réalisée sur le Chien, anesthésié au chloralose à la dose de 100 mg/kg i.v. On a mesuré la pression artérielle à la carotide à l'aide d'un manomètre de LUDWIG ; les mouvements de l'intestin étaient suivis à l'aide d'un ballonnet inséré dans une anse du grêle et enregistrés par l'intermédiaire d'une capsule de MAREY ; la respiration s'inscrivait par le même procédé après captage du flux respiratoire à l'aide d'une canule trachéale en T.

Un certain nombre de réflexes végétatifs ont été déclenchés avant et après administration du produit,

afin de mettre en évidence, le cas échéant, un effet parasympatholytique ou ganglioplégique. Enfin, on a vérifié que l'hypertension adrénalinique n'était ni diminuée, ni augmentée après l'injection des produits.

Résultats :

Aucun des dérivés essayés n'a présenté d'action hypertensive significative. La plupart d'entre eux provoquaient au moment de l'injection une hypotension plus ou moins accentuée selon la dose. Cette hypotension était en général rapidement réversible.

Voici des Exemples :

Dérivé diméthylaminopropyle (succinate) :

Aucun effet à 10 mg/kg i.v.

Forte hypotension (-9 cm Hg) à 50 mg/kg i.v., immédiate mais réversible à 50 % en quatre minutes, subsistant plusieurs heures pour le reste.

Dérivé diéthylaminoéthyle :

Les injections de doses inférieures ou égales à 5 mg/kg i.v. sont dépourvues d'effet à court terme et sur plusieurs heures. Ce n'est qu'à partir de 10 mg/kg i.v. qu'apparaît une hypotension fugace. A doses plus élevées, 20 mg/kg et au delà, l'hypotension est massive et souvent fatale. Pour les autres actions, on se reportera au paragraphe traitant le dérivé dibutylaminoéthyle.

Dérivé diméthylaminoéthyle :

Produit une hypotension banale et réversible à 10 mg/kg i.v. chez le Chien.

Dérivé piperidinoéthyle :

Pas d'action à 5 et 10 mg/kg i.v.

Dérivé dibutylaminoéthyle :

Nous avons déjà examiné son action sur la pression artérielle du Chien. Il est remarquable que ce dérivé exerce sur l'intestin un effet paralysant bref à 1 mg/kg, très prolongé (30 et 45 minutes) à 10 et 20 mg/kg. Cette paralysie n'est pas le témoin d'une action atropinique puisqu'une injection de 5 µg/kg de carbaminoyl-choline provoquait une chute de tension considérable avec excitation intestinale, sialorrhée et défécation. De même, la stimulation du bout périphérique du vague continuait à exciter l'intestin et à provoquer la chute de la pression artérielle. Ni les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline, ni ceux des stimulations du bout central du vague et de l'occlusion de la carotide n'étaient modifiés par le produit, qui est donc dépourvu d'action ganglioplégique.

B. Action antispasmodique :

Divers organes comportant des muscles lisses ont été mis en jeu : duodénum de Rat, iléon de Cobaye, fundus de Rat, bronches de Cobaye *in situ*.

a) <u>duodénum de Rat</u> :

Mise en survie dans du liquide de Tyrode, réchauffée à 37°C et aérée selon la méthode de Magnus, cette préparation permet de mesurer l'activité préventive des médicaments vis-à-vis de spasmes provoqués par l'acétyl-choline et le chlorure de Baryum. On recherche la dose de produit inconnu capable de diminuer de 50 % la hauteur de contraction obtenue par l'addition ultérieure au bain nourricier de l'agent contracturant. On compare à la dose d'un produit étalon :

(atropine dans le cas de l'acétylcholine
(
(papavérine dans le cas du chlorure de Baryum

Le tableau suivant donne les résultats de ces expériences.

Action antispasmodique sur le duodénum isolé de Rat

	Dérivé	Dose réduisant de 50 % la hauteur de contraction en µg/cm3 de bain	Dose équivalente du produit étalon en µg/cm3 de bain	Rapport des activités produit/étalon
	diméthyl-amino-propyle	7,5	0,005 sulfate d'atropine	1.500
	diéthyl-amino-éthyle	15	0,005 "	3.000
	diméthyl-amino-éthyle	5	0,005 "	1.000
	Piperidino éthyle	5	0,005 "	1.000
	dibutyl-amino-éthyle	0,5	0,005 "	100
	diméthyl-amino-propyle	1	5 chlorhydrate de papavérine	0,2
	diéthyl-amino-éthyle	2	2 "	1
	diméthyl-amino-éthyle	4	1 "	4
	piperi-dino-éthyle	4	1 "	4
	dibutyl-amino-éthyle	0,5	5 "	0,1

L'examen de ce tableau montre la nette prédominance des effets antispasmodiques papavériniques par rapport aux effets cholinergiques. Seul le dérivé dibutyle présente une activité intéressante

puisque seulement 100 fois inférieure à celle de l'atropine. L'étude de l'activité papavérinique fait ressortir la position privilégiée du dérivé dibutylaminoéthyle, dix fois plus actif que le chlorhydrate de papavérine.

b) bronches de Cobaye in situ :

Les données de l'expérience précédente nous ont incité à poursuivre nos investigations sur la fibre lisse. La technique de KONZETT et RÖSSLER (21) permet d'opérer sur l'animal entier et d'éprouver l'action décontracturante des médicaments sur les muscles de REISSESSEN. On sait que ceux-ci sont sous la dépendance de l'innervation parasympathique et que la stimulation les contracte, diminuant ainsi le diamètre des bronchioles et le volume d'air courant. C'est sur ce principe qu'est fondée la technique de KONZETT et RÖSSLER (21), le bronchospasme étant alors provoqué par divers agents : acétylcholine, histamine, stimulation électrique du bout périphérique du vague, injection intraveineuse d'extrait de post-hypophyse.

Aucun des dérivés du phényliminooxadiazole que nous avons étudiés n'a montré la moindre action sur le bronchospasme, quel qu'en ait été le stimulus, et ce à des doses de 1 à 10 mg/kg v.b.

Il y a donc une nette discordance entre l'effet paralysant sur l'intestin du Chien et du Rat et l'absence d'effet sur la bronche.

C. Action anesthésique locale :

A des degrés divers, tous ces corps sont des anesthésiques locaux. C'est une des caractéristiques de cette série qui a été étudiée selon les techniques classiques de REGNIER (36), de MOUKHTAR (30) modifiée par BÜLBRING-WAJDA (3) . Ici encore, les dérivés diéthyle et dibutyle l'emportent de beaucoup sur les autres.

a) Anesthésie locale de surface :

Nous nous bornerons à donner le principe de la méthode de REGNIER (36). Elle utilise le Lapin chez qui on vérifie au préalable que l'attouchement de la cornée à l'aide d'un crin flexible déclenche le réflexe oculo-palpébral. Dans un cul de sac conjonctival on instille une solution du produit à essayer ; dans l'autre, on instille le même volume d'une solution-étalon, la butacaïne ici.

Puis, à intervalles réguliers, on interroge la cornée : le nombre d'attouchements qu'il faut porter avant qu'il se produise un clignement est pris pour mesure de l'intensité de l'anesthésie.

On cherche, par tâtonnements, les concentrations de l'inconnu et de l'étalon qui provoquent même intensité et même durée d'anesthésie.

Les expériences ont été faites sur quatre lapins au moins par concentration. Le tableau suivant rassemble les résultats.

Dérivé	Nombre de coups sur la cornée (moyenne par concentrat.)	Durée min. d'anesthésie locale totale	Butacaïne 0,2 %	Durée min. d'anesthésie locale totale
Diéthylamino-propyle 1 % 4 lapins	13	0	511	10
Diéthylamino-éthyle 0,75 % 21 lapins	255	8	255	4,5
Diméthylamino-éthyle 1 %	13	0	387	4,5
Piperidino-éthyle 0,5 %	260	3	415	7
Piperidino-éthyle 1 %	395	10	415	7
Dibutylamino-éthyle 0,12 %	406	4,5	307	4,5
Dibutylamino-éthyle 0,25 %	717	17	307	4,5
Dibutylamino-éthyle 1 %	764	21	307	4,5

On a fait figurer dans ce tableau le nombre total de coups appliqués sur la cornée pendant 60 minutes après les instillations. On admet que l'anesthésie

o o o

est totale lorsque, lors d'un essai, 100 coups ne suffisent pas à provoquer le réflexe. C'est la durée de cette anesthésie totale qui figure en regard des valeurs d'intensité.

L'étalon choisi, le sulfate de butacaïne, est un anesthésique local de surface puissant ; il est égal à quatre fois la cocaïne.

Les concentrations équivalentes de dérivé diéthyle et dibutyle sont respectivement de 0,75 et 0,12 %. Par rapport à l'action de la butacaïne à 0,2 %,le premier est donc trois fois moins actif et le deuxième environ deux fois plus actif. Ils l'emportent également sous le rapport de la durée d'action complète.

b) Anesthésie locale d'infiltration

Alors que l'expérience précédente explorait la perte de sensibilité des terminaisons nerveuses, cette méthode explore la conduction le long des fibres nerveuses.

La méthode de BULBRING et WAJDA (3) inspirée de celle de MOUKHTAR (30) utilise le tressaillement de la peau du dos du Cobaye. On injecte les produits à essayer dans le derme et on vérifie en stimulant à l'aide de piqûres légères à intervalles de temps réguliers que ce réflexe a disparu, signe d'anesthésie. On admet qu'elle est totalelorsque six coups rapides n'amènent pas de réponse. On note ici encore la durée d'anesthésie locale totale et le nombre total de coups en 30 minutes.

Voici les valeurs trouvées :

Dérivé	Nombre de coups en 60 min. moyenne de 4 cobayes	Durée d'action en min.	Procaïne 0,5 %	Nombre de coups en 60min.	Durée d'action en min.
diméthyl-amino-propyle 1 %	16	11	id.	16	12,5
diéthyl-amino- 0,25% éthyle 0,5 %	39 75	32 55	id.	18	13,5
diméthyl-amino-éthyle 0,5 %	75	48	id.	18	13,5
pipéridino-éthyle 0,5 %	78	57	id.	18	13,5
dibutyl-amino-éthyle 0,1 %	32	22	id.	19	10

Bien que la propriété anesthésique locale d'infiltration soit assez largement répandue parmi les molécules organiques qu'on peut expérimenter, le dérivé dibutyle se détache nettement, tant dans l'anesthésie locale de contact que d'infiltration, suivi de peu par les dérivés pipéridinoéthyle et diéthylamino-éthyle.

Malheureusement, aux concentrations indiquées et pour des pH compris entre 5 et 6, le dérivé dibutylaminoéthyle se montre irritant et à partir de 0,5 % une injection intradermique provoque en 24 heures l'apparition d'un placard de nécrose.

Les autres dérivés produisent une simple irritation réversible, se manifestant par une vive rougeur des téguments.

ooo

D. Action analgésique centrale :

Nous avons utilisé une méthode classique de triage : le test de la plaque chauffante, dérivé de la méthode de WOOLFE et McDONALD (53), qui convient à l'étude des analgésiques de type morphinique. Le mode opératoire est le suivant : on groupe des souris mâles de 18 à 20 g par dix ; on les dépose une à une sur le fond d'un cristallisoir, plongeant dans un bain marie à 55°C ; on mesure le temps écoulé entre le dépôt de l'animal sur la plaque et la réaction à la la chaleur : léchage ou soulèvement des pattes, redressement de l'animal.

On éprouve les animaux à blanc et rejette ceux qui ne réagissent pas en 10 secondes au maximum. Les animaux sont ensuite interrogés à intervalles réguliers de 15 minutes pendant l'heure qui suit l'administration du produit en notant les temps de réaction.

Une personne bien entraînée obtient des résultats constants et l'introduction d'un placebo dans la série d'expériences fournit des résultats négatifs.

Les résultats sont exprimés par l'allongement du délai de réponse en fonction du temps.

On s'assure préalablement que le produit n'est pas hypnotique, ataraxique ou myorelâchant, ce qui fausserait entièrement l'interprétation de l'épreuve.

Voici les résultats de deux produits les plus actifs sur les coronaires :

Dérivé diéthylaminoéthyle :

Produits injectés doses et voies d'administration	Nombre de souris	Temps de réaction avant administration en secondes	Temps de réaction en sec. après administration			
			15 m	30 m	45 m	1 h
Chlorhydrate de morphine 10 mg/kg i.p.	40	5.5	9.5	10	7	5
Diéthyl-aminoéthyle 50 mg/kg i.p.	40	5	8	7	6	6
id. 50 mg/kg v.b.	20	5.5	5.5	6	6	7
id. 100 mg/kg v.b.	30	7	8.5	7	5	5

Dérivé dibutylaminoéthyle :

Codéine 10 mg/kg i.p.	20	6.5	10.2	7.3	7.7	5.9
Dibutyl-aminoéthyle 10 mg/kg i.p.	40	6.3	8.7	7.7	6.2	5.9
id. 25 mg/kg i.p.	40	6.5	9.5	7.9	6.8	6.1
id. 50 mg/kg v.b.	30	6.5	6.6	5.5	5.9	5

Les alcaloïdes opiacés sont de bons étalons puisqu'ils allongent le temps de réaction de façon intense et soutenue. Les deux oxadiazoles, administrés par voie intrapéritonéale, ne sont pas dénués d'activité ; le dérivé dibutyle notamment possède une efficacité comparable à celle de la codéine, mais à une dose égale à 2 fois 1/2 celle de l'alcaloïde de l'opium.

On sait que la morphine ne s'emploie en clinique que par voie parentérale, contrairement à la codéine. Nous avons administré les deux opiacés par voie intrapéritonéale pour unifier notre expérimentation. Les oxadiazoles, eux, s'utilisent par voie buccale en clinique. C'est pourquoi nous avons employé concurremment les deux voies, buccale et intrapéritonéale, pour l'étude de leurs propriétés analgésiques. Il en ressort nettement que l'analgésie ne se retrouve plus par la voie buccale même avec des doses assez importantes,

Plusieurs hypothèses sont possibles pour expliquer cette discordance :

- le passage par la voie digestive transforme les oxadiazoles en dérivés dépourvus d'action analgésique mais gardant ses propriétés coronarodilatatrices;

- la Souris est une espèce trop peu sensible, pour laquelle le rapport dose analgésique/dose convulsivante serait trop faible pour qu'on puisse saisir le stade analgésique par la voie digestive.

Les résultats obtenus en clinique humaine semblent donner un certain poids à cette dernière hypothèse.

E. Action antiinflammatoire :

1. Action antiexsudative :

Etudiant les propriétés antiinflammatoires des phényl-3 dialkylaminoalkyl-5 oxadiazoles 1.2.4, SILVESTRINI et POZATTI (42,43) ont employé la méthode de RANDALL et SELITTO (34). Cette méthode utilise comme agent d'enflure la levure de bière. Nous avons préféré utiliser deux agents différents tout en conservant le même procédé de mesure pléthysmométrique sur la patte de Rat oedématiée. Le premier de ces agents est le formol à 4 %, retenu pour son agressivité au contact des protéines. Le deuxième n'a été introduit que récemment en pharmacodynamie : la carragéenine. C'est un polyoside sulfaté extrait de Chondrus Crispus et de diverses autres algues. Dénuée d'action nécrosante sur les tissus, la carragéenine produit un gonflement régulier et durable : il n'est pas rare que le volume de la patte augmente de 100 % par rapport à l'état normal ; cet oedème persiste alors plus de six heures après l'injection et 24 h après il n'est pas effacé. La patte revient ensuite à son état antérieur, mais par prudence, nous éliminions les rats qui avaient déjà été soumis à ce traitement.

Le principe de la technique consiste à mesurer l'action préventive du médicament sur le développement de l'oedème. Le volume des pattes est mesuré avant, puis à intervalles réguliers après l'injection de l'agent irritant à l'aide d'un dispositif décrit par LENCE (24). Il se compose essentiellement d'un tube en U dont les deux branches se terminent par un segment plus large ; l'ensemble est rempli de mercure et dans l'une des branches le mercure est surmonté par de l'alcool coloré ; cette branche est d'ailleurs obturée par un bouchon de caoutchouc par où passe un capillaire gradué, de telle sorte que l'alcool s'engage dans le capillaire. Immerge-t-on un objet dans le

mercure de la première branche, le principe d'Archimède fait que le niveau montre dans le deuxième également ; le phénomène est sensibilisé par la présence du capillaire, dont les graduations constituent les unités arbitraires de volume. Les indications de l'appareil sont fidèles et précises pourvu que l'étroitesse du tube contenant le mercure n'amène pas de pertes de charge.

Le protocole opératoire est le suivant :

Une heure après administration du produit, on injecte l'agent irritant dans la plante de la patte du Rat. On a au préalable mesuré le volume de cette patte à l'état normal. Puis on répète ces mesures toutes les heures pendant plusieurs heures. Parallèlement au produit inconnu, on essaie toujours un produit connu et on constitue un groupe d'animaux-témoins qui ne reçoivent que le solvant. Les animaux sont choisis de poids aussi homogènes que possible, voisin de 150 g.

Les résultats s'expriment en pourcentage d'enflure par rapport aux valeurs initiales et on trace les courbes d'évolution de cette enflure en fonction du temps. On peut aussi tracer les courbes des pourcentages de diminution d'enflure en fonction du temps, les témoins étaient pris comme base 100 à chaque mesure.

Cette méthode est un modèle artificiel de la phase exsudative de l'inflammation.

2. Action antiproliférative :

La méthode de MEIER-SCHULER-DESAULES (26) permet de saisir la phase proliférative de l'inflammation; elle est fondée sur l'inhibition de la néoformation

de tissu conjonctif autour d'un corps étranger introduit artificiellement sous la peau du Rat. A cet effet, une petite boule de coton hydrophile ou encore un petit disque de papier buvard est inséré sous la peau au niveau des deux aisselles et des deux creux inguinaux de chaque animal. Ayant été ainsi traités, les rats sont répartis en lots, l'un servant de témoin, les autres recevant pendant cinq jours des doses quotidiennes constantes de produit inconnu, un dernier étant enfin réservé à l'étude simultanée d'un produit-étalon, ici l'hydrocortisone. Il est capital d'opérer stérilement lors des implantations des "pellets" ; il est fréquent que les plaies s'infectent, notamment avec du bacille pyocyanique ; dans ces conditions, l'apport de la suppuration vient fausser le résultat.

Voici les résultats obtenus avec nos produits :

1. Oedèmes expérimentaux :

Le tableau suivant indique le pourcentage de diminution du volume des pattes des animaux traités par rapport aux témoins. Les valeurs sont obtenues par application de la formule :

$$\frac{\% \text{ témoins} - \% \text{ traités}}{\% \text{ témoins}} \times 100$$

% témoins étant le pourcentage d'enflure moyen des pattes des témoins par rapport à leur volume avant irritant ;

% traités étant le pourcentage d'enflure moyen des pattes des animaux traités par rapport à leur volume avant irritant.

Ce calcul a pour but de compenser les légères inégalités des moyennes des volumes initiaux des pattes parmi les différents groupes. Ces produits sont administrés à des groupes de dix rats.

Formol à 4 %

Produit	Temps après formol en heures						
	1/2	1	1 1/2	2	4	5	6
Diméthyl-aminopropyle 25 mg/kg v.b.		50	55	45			
Diéthyl-aminoéthyle 50 mg/kg v.b.	27	25	28				
Diméthyl-aminoéthyle 100 mg/kg v.b.	0	0	0	0			
Pipéridino-éthyle 50 mg/kg v.b.	0	0	0	0			
Dibutyl-aminoéthyle 50 mg/kg v.b.		29		14	20	19	18
Phényl-butazone 300 mg/kg v.b.	29	33	25	25			

Carragéenine à 1 %

Produit	Temps après carragéenine en heures					
	1	1 1/2	2	4	5	6
Diéthyl-aminoéthyle 50 mg/kg v.b.		0	0	0	0	0
Dibutyl-aminoéthyle 10 mg/kg v.b.	0	0	0	0	0	0
Dibutyl-aminoéthyle 50 mg/kg v.b.	28	25	32	63	62	62
Phényl-butazone 50 mg/kg v.b.	0		6	31	27	20
Phényl-butazone 200 mg/kg v.b.	30	17	17	22	32	26

2. Méthode des "pellets" :

Les valeurs représentent la différence : poids du granulome desséché - poids du "pellet" en milligrammes, c'est-à-dire le poids du tissu néoformé sec.

Les "pellets" ont des poids égaux à 1/10e de mg près dans un même groupe. On a calculé la moyenne des poids de tissu neuf, dans chaque groupe et comparé par le test "t" la différence des moyennes du groupe des témoins et de chacun des groupes traités.

...

Première expérience

Témoins	Hydro-cortisone 5 mg/kg i.m.	Diméthylamino éthyle 50 mg/kg v.b.	Dibutylamino éthyl 50 mg/kg v.b.	Diéthylamino éthyl 50 mg/kg v.b.
11,2	6,8	18,6	8,2	24,4
32,3	9,2	13,2	12	13,2
10,2	10,8	16,2	22	11,4
42,2	14	15	6,8	23,2
8,4	13	9,4	11,4	12,8
23,4	5,8	16,2	10,6	11,6
21,4	9,6	14,8	11,4	13,4
11,4	5,2	16,8	10	14
15	16,2	8	6,2	18,4
6,2	10	17,8	10,6	17
12,2	7,4	9,4	18,6	7,8
21	15	44	14,4	9
13,6	28,6	34,6	8,6	11,8
18,8	8,8	12,4	11,8	18,6
	6,8	17	24,8	7,8
	9,2		9,4	7,2
	12,4		16	21,2
	28,4			
	13,2			
Moy.17,6	11,9	17,5	12,4	14,3
P	0,01		0,05	0,3 > P > 0,2
	hautement significatif		significatif	non significatif

Deuxième expérience

	Témoins	Hydrocortisone 5 mg/kg i.m.	Diméthylamino propyle 50 mg/kg v.b.
	18,4 19,2 25,4 12,8 18,6 20,4 15 11 21,4 16 15,4 8,8 24,4 16,6 13,4 11,4 18,6 21 17,6	11,6 11,6 14,6 13,6 11,2 13,6 13,4 12,2 12 5,4 8,2 18,8 15,2 13,2	10,6 18,8 12 21 14,8 10,4 6,4 6 7,8 2,6 15 14,4 14
Moyenne	17,1	12,4	11,4
P		0,01	0,05
		hautement significatif	significatif

Ces deux types d'expériences montrent que les dialkylaminoalkyl phényl iminooxadiazoles sont de puissants antiinflammatoires, agissant sur le stade exsudatif précoce et sur la réaction tissulaire retardée du phénomène, ce qui les rapproche de l'hydrocortisone.

Toutefois, si on les compare entre eux, on remarque que le dérivé dibutyle est supérieur au dérivé diéthyle par son activité sur la néoformation de tissu conjonctif. Il n'est pas exclu cependant que des doses plus élevées se seraient montrées efficaces, les deux produits différant sans doute plus par un degré d'activité que par la nature même de cette activité.

F. Action antitussive :

On sait les difficultés que présente l'étude de cette propriété pharmacodynamique. Nous n'en prendrons pour témoin que la multiplicité des techniques préconisées.

La toux est un mouvement expiratoire adapté à un but: débarrasser les voies respiratoires d'un obstacle, mais qui peut persister par lui-même en dehors de toute utilité. On décrit donc un arc réflexe dont l'afférence sensitive passe par les régions trachéales et laryngées pour gagner un centre bulbaire commandant l'effecteur situé au niveau des muscles respiratoires. Le centre bulbaire est lui-même en rapport avec des centres cérébraux. En fait, bien d'autres régions sensibles peuvent être le point de départ d'un réflexe de toux, mais nous laisserons de côté ces cas plus exceptionnels.

L'étude d'un antitussif suppose le déclenchement d'une toux que l'antitussif supprimera ou préviendra. Toute la difficulté réside dans l'obtention de cette toux qui devrait être reproductible dans le temps à l'aide d'un stimulus bien défini, chez un animal sensible, aussi peu traumatisé que possible.

Pour des raisons matérielles, nous avons renoncé à la technique de stimulation du laryngé supérieur chez le Chat selon DOMENJOZ (8). Nous lui avons préféré une technique de triage relativement aisée à mettre en oeuvre sur le Cobaye non anesthésié, et que nous allons décrire (10).

Des cobayes sont enfermés chacun pendant un temps constant dans une enceinte étanche où circule un aérosol de solution à 30 % d'acide citrique dans l'eau. On compte le nombre d'accès de toux, visibles aux mouvements caractéristiques de l'animal à travers la paroi de verre de l'enceinte.

Deux protocoles sont possibles :

- On éprouve tous les animaux avant l'administration des produits, puis on les interroge à intervalles réguliers ; on déduit le pouvoir antitussif de l'allure des courbes nombre de crises de toux/temps. Malheureusement, les animaux s'accoutument au brouillard citrique et perdent graduellement leur sensibilité.

C'est pourquoi nous avons eu également recours au deuxième protocole :

- Un groupe témoin ne reçoit que le solvant. Simultanément on traite les autres groupes sans les avoir éprouvés à blanc au préalable. On retarde ainsi l'accoutumance à l'agent tussigène. On opère ensuite comme dans le premier protocole. On admet que la population de cobayes est suffisamment homogène pour que les témoins reflètent le comportement qu'auraient eu les autres groupes s'ils n'avaient pas été traités.

Action antitussive - 1er tableau

	Nombre d'accès de toux			
Produits	1 h 30 après drogues	moyenne	2 h 30 après drogues	moyenne
Témoins	5 3 5 3 6 2 5 9 3 6 5	4,7	5 4 2 1 3 5 2 4 4 7 1	3,4
Diméthyl-aminopropyle 25mg/kg v.b.	8 8 3 3 3 2 2 4 5 4 2 7	4,2	3 5 5 3 5 1 2 1 2 4 3 3	3

...

Action antitussive - 2e tableau

Produits	Nombre d'accès de toux		
	2 h après produits	3 h après produits	4 h après produits
Témoins	3 2 3 2 2 3 3 0 3 1 2 — moyenne 2,2	2 2 2 4 0 1 1 4 1 4 2 — moyenne 2,2	1 3 2 3 2 2 3 4 1 1 2 — moyenne 2,2
Codéine 10 mg/kg s.c.	1 1 0 1 0 0 — moyenne 0,5	4 1 0 1 1 4 — moyenne 1,8	0 3 3 2 3 2 — moyenne 2,1
Dérivé diéthyl-aminoéthyle 25 mg/kg v.b.	2 3 0 0 0 0 1 2 1 1 1 0 — moyenne 0,9	0 2 0 2 0 1 3 1 2 2 1 0 — moyenne 1,1	3 1 3 1 1 2 2 3 1 0 2 0 — moyenne 1,6

Action antitussive - 3e tableau

Produit	Nombre d'accès de toux					
	3/4 h	moyenne	1 h 30	moyenne	2 h 15	moyenne
Témoins	6 8 9 7 4 6 7 9 5 5 8 7 3 7 4 6 5 6	6,3	4 8 2 3 2 5 4 4 6 5 3 5 4 4 3 6 4 3	4,1	2 3 4 8 1 1 3 3 1 3 3 2 3 3 4 3 1 1	2,7
Codéine 10 mg/kg s.c.	4 1 6 6 5 5 6 2 4 5 3 3 4 3 3 2 4 7	4	4 3 4 4 2 6 2 3 3 3 3 4 2 2 2 2 3 3	2,7	3 2 2 2 0 2 2 0 0 3 1 2 1 1 1 0 1 2	1,4
Dibutyl-amino-éthyle 10 mg/kg s.c.	3 2 8 4 4 2 3 4 13 4 8 5 4 4 3 3 4	4,5	2 1 2 3 2 4 2 1 8 3 6 5 1 2 3 2 2	3,1	3 2 3 3 1 1 3 9 2 5 1 1 4 3 1 1 1	2,4

SECTION III - ETUDES METABOLIQUES

A. Etude des propriétés inhibitrices des monoaminooxydiases cérébrales et hépatiques :

On connaît la corrélation qui existe entre les propriétés antiangoreuses et le pouvoir inhibiteur des monoamino-oxydases.. Bien que celui-ci soit essentiellement l'apanage de dérivés hydraziniques, il existe des exceptions, telle la tranylcypromine. Il était donc légitime de chercher,non pas tant une explication de la propriété antiangoreuse, qu'une base pharmacodynamique commune à laquelle on puisse rattacher les phényliminooxadiazoles.

1. Méthode in vivo :

Nous avons eu recours à une méthode in vivo préconisée par HALPERN (15) et qui donne de bons résultats avec des I.M.A.O. classiques. Le principe est le suivant : l'amphétamine présente une toxicité de groupe pour la souris. La réserpine supprime cette toxicité de groupe. Mais si les animaux réserpinés et soumis en groupe à l'intoxication amphétaminique ont reçu au préalable un I.M.A.O. l'action protectrice de la réserpine est supprimée.

Protocole :

Nous administrons les produits suivants : du sulfate d'amphétamine dextrogyre - 25 mg/kg i.p. ; de la réserpine (Serpasil) - 1 mg/kg i.p. et comme I.M.A.O. étalon du phosphate d'iproniazide à raison de 100 mg/kg i.p.

L'ordre d'administration est le suivant :

...

- au temps zéro : Iproniazide ou produit inconnu supposé I.M.A.O.
- au T_O + 3 heures : Réserpine
- au T_O + 4 heures : Amphétamine

On a bien soin de faire des groupes de témoins, où tour à tour chacun des trois produits est remplacé par du soluté isotonique de chlorure de sodium.

De cette façon, on élimine tout effet parasite qui pourrait n'être dû qu'à une interaction entre réactifs.

Le schéma expérimental est donc le suivant :

Groupes N°	1	2	3	4
Temps zéro	Soluté isotonique de ClNa	Soluté isotonique de ClNa	Iproniazide	Inconnu
3 heures	Soluté isotonique de ClNa	Réserpine	Réserpine	Réserpine
4 heures	Amphétamine	Amphétamine	Amphétamine	Amphétamine

Les résultats au bout de 24 heures d'observation ont été les suivants avec les dérivés dibutyle et diéthyle:

...

	Souris groupées amphétamine seule	Souris groupées amphétamine + réserpine	Souris groupées dér.dibutyle 25mg/kg i.p. + amphétamine + réserpine	Souris groupées iproniazide +amphétamine + réserpine
morts	21/40	5/40	2/40	21/40
	Souris groupées amphétamine seule	Souris groupées amphétamine + réserpine	Souris groupées dér.diéthyle 50mg/kg i.p. +amphétamine + réserpine	Souris groupées iproniazide +amphétamine + réserpine
morts	16/40	3/40	15/40	2/40

	Souris isolées Amphétamine
morts	3/40

Les doses ont été choisies en fonction de celles qui ont été efficaces en clinique. Dans les deux cas, l'iproniazide administré quatre heures avant l'amphétamine ramène la toxicité de groupe à un niveau très

bas, égal à la toxicité de la même dose d'amphétamine chez les souris isolées. Les phényliminooxadiazoles restent sans influence sur ce phénomène.

Si on admet que l'iproniazide agit en s'opposant à la déplétion cérébrale des catécholamines, on est bien obligé de constater que les phényliminooxadiazoles restent sans effet à ce niveau.

C'est ce que confirment les essais in vitro (27) dont nous donnerons le principe.

2. Méthode in vitro :

Normalement, les amines telles que l'adrénaline, la noradrénaline, la 5-hydroxytryptamine subissent dans le cerveau et dans le foie une désamination oxydative selon le schéma :

$$R - CH_2 - NH_2 + H_2O + O_2 \longrightarrow R - CHO + NH_3 + H_2O_2$$

réaction impliquant la présence d'une monoaminooxydase active. En présence d'un inhibiteur de cette monoaminooxydase, cette réaction est ralentie, ce qui se traduit par une disparition moins rapide du substrat.

Le substrat utilisé in vitro peut être la tyramine. L'enzyme est obtenu par centrifugation, en gradient de saccharose, d'homogénéisats d'organes riches en monoaminooxydase (foie, cerveau, muscle strié) ; l'enzyme est contenu dans les mitochondries des cellules et c'est en réalité une suspension de mitochondries que l'on obtient.

...

L'expérience se fait dans un appareil de Warburg par oxymétrie. Les résultats s'expriment par la concentration en inhibiteur qui réduit de 50 % la consommation d'oxygène. On utilise un étalon de comparaison qui est ici l'iproniazide. Deux expériences ont été réalisées, dont voici les résultats :

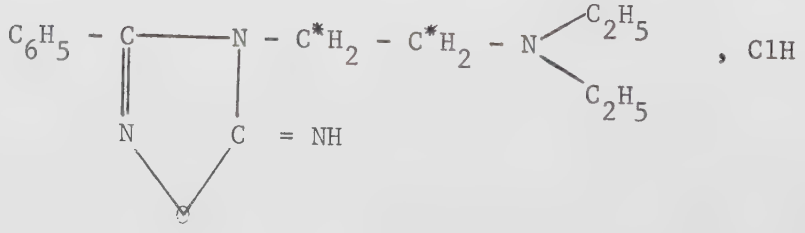
- le dérivé diéthyle agit à la concentration de $1,44 \times 10^{-3}$ M, alors que l'iproniazide agit déjà à $2,3 \times 10^{-4}$ M. Le dérivé diéthyle est donc six fois moins actif que l'étalon.

- le dérivé dibutyle agit à la concentration de 4×10^{-4} M, alors que l'iproniazide agit à $1,5 \times 10^{-4}$ M. L'iproniazide est ici deux fois plus active que le produit à comparer.

On ne peut pas attribuer à un effet I.M.A.O. l'action anti-angineuse de cette famille de corps.

B. Etude catabolique du dérivé diéthylaminoéthyle

Il est toujours intéressant de connaître le cheminement dans l'organisme d'une molécule médicamenteuse. Pour ceci, nous avons disposé de chlorhydrate de diéthylaminoéthyl-4-imino-5-phényl-3-oxadiazole 1.2.4, marqué au ^{14}C et préparé par le Centre d'Amersham (Grande-Bretagne).



...

L'activité spécifique en est de 25 microcuries/mg.

Notre plan de travail a été le suivant :

- dans un premier temps, mise en application de la technique autoradiographique chez la Souris (6) ;

- dans un deuxième temps,étude de l'élimination de la radioactivité dans les matières fécales, urines et essai de mise en évidence de produits de dégradation par chromatographie.

I. Etude autoradiographique :

L'autoradiographie est une technique élégante (°) pour suivre la localisation d'un produit dans un organisme au cours du temps.

Nous en exposerons le principe et la réalisation, puis nous donnerons les résultats de l'expérience.

Principe :

On administre à des souris le médicament dont un ou plusieurs atomes de carbone sont radioactifs. On

---

(°) Nous remercions Monsieur le Professeur Y. COHEN et Monsieur WEPIERRE, Maître de Conférences, de nous avoir enseigné la méthode autoradiographique d'Ullberg.

admet qu'il a le même destin dans l'organisme que le médicament non radioactif. On sacrifie alors les animaux à des intervalles de temps échelonnés par congélation et on les débite en tranches sagittales de 20-30 μ d'épaisseur. Ces tranches, dont on laisse sublimer la glace à - 20°C jusqu'à dessication totale, sont alors apposées sur un film sensible. Après un temps d'exposition suffisant, on développe et repère les sections d'organes où la radioactivité s'est amassée.

Réalisation :

Nous avons étudié diverses voies d'administration :

a) expérience préliminaire par voie intraveineuse

b) expérience utilisant la voie buccale, voie d'administration de la clinique

c) expérience mettant en jeu la voie rectale

d) essai d'intoxication par voie digestive

e) étude de la perméabilité placentaire

f) étude de la résorption après injection sous-cutanée

Dans tous les cas, nous avons administré à des souris de 15 à 20 g une dose de 1,5 microcurie de chlorhydrate de ^{14}C-diéthylamino-éthyl-4 imino-5 phényl-3 oxadiazole 1.2.4. Dans le cas de la voie intraveineuse, nous avons administré 10 mg/kg, dans les cas de la voie digestive et de la voie sous-cutanée 50 mg/kg.

Le mode opératoire est décrit en détail dans l'article de Y. COHEN (6) et nous nous y sommes tenu avec rigueur. Les temps de sacrifice à partir du moment de l'administration du produit ont été, pour la voie intraveineuse de 1 minute, 15 minutes, 30 minutes, 1 heure,

2 heures, 4 heures, 6 heures et 24 heures. Pour la voie digestive, ils ont été de 15 minutes, 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures 1/2, 24 heures et 48 heures.

Les temps d'exposition ont été de 8 jours à - 10°C et le film employé était le Kodirex (°)

Interprétation et résultats :

L'interprétation est fondée sur la localisation des taches noires provoquées dans l'émulsion par le rayonnement beta des atomes de ^{14}C. Pour cela, il suffit de comparer le film à la coupe correspondante.

a) voie intraveineuse (une souris par temps) :

Pour la voie intraveineuse, cette comparaison montre les faits suivants :

1 minute : tout l'animal présente un fond de radioactivité, mais des surconcentrations nettes se remarquent au niveau de l'encéphale et de la moelle épinière ; de même, le rein et la vésicule biliaire concentrent déjà une forte activité ; on peut encore déceler une imprégnation corticosurrénalienne, pulmonaire et myocardique.

15 minutes : les images du système nerveux central ont presque disparu. C'est au tour des glandes salivaires, de la vésicule biliaire et des premières portions de l'intestin de concentrer la radioactivité.

(°) Kodirex, film émulsionné sur une face. Marque déposée de la firme KODAK.

...

30 minutes : même aspect. L'urine contenue dans la vessie est très radioactive.

1 heure : les glandes salivaires gardent un résidu d'activité. Le foie pâlit, le rein également, sauf le bassinet. La vessie est fortement radioactive, la vésicule biliaire également, signe que ces deux émonctoires continuent à concentrer le produit ou ses métabolites radioactifs.

2 heures : seules les portions distales du tube digestif, le bassinet, la vésicule biliaire et la vessie sont encore très radioactives ; le foie et les glandes salivaires sont encore un peu visibles.

4 heures : la radioactivité se concentre au niveau des parties extrêmes du tube digestif : coecum et même rectum. Les contenus de la vessie et de la vésicule biliaire sont encore fortement actifs également. Le foie n'est pas totalement invisible.

24 heures : seul subsiste sur la pellicule le décalque, très atténué, du foie ; la vésicule et la vessie ne concentrent plus rien. Le fond de la photographie est pratiquement inexistant.

b) <u>voie digestive</u> (4 souris par temps) :

Pour la voie digestive, voici les constatations que l'on peut faire :

15 minutes : les organes actifs sont le foie, la vessie, la vésicule biliaire, les premières portions du tube digestif. Ni le système nerveux central, ni le rein, ni la surrénale ne retiennent de radioactivité.

30 minutes : le foie prend une large part à la radioactivité, la rate se fixant également légèrement, avec prédominance du radium, mais on note les portions d'intestin grêle et le premier rénal qui prennent le plus de RC.

2, 2, 3 1/2 heures : la radioactivité continue à diffuser au niveau du foie et de la rate, ainsi que dans les portions d'intestin et de rénale.

24 heures : bien que très atténué, l'empreinte du foie est encore présente ; cependant la vésicule biliaire ne se détache plus du reste du foie ; les anses de remplissement de l'iléon s'inscrivent sur les parties du côlon et du rectum, dont la rectum est encore très actif, le côlon continue à émettre de rayonnement et l'urine contient dans la vessie un produit radioactif.

48 heures : légère impression de la vésicule normale et rénal du foie.

En résumé, on peut dire que la radioactivité met 48 heures à s'éliminer totalement. Elle est constituée par le rein qui la concentre dans l'urine : le contenu vésical est, en effet, une plus actif que la section du rein, au moins pendant les quatre premières heures qui suivent l'administration du médicament. Mais il semble bien que ce soit le foie qui l'emporte comme émunctoire, puisque son rôle ne se termine qu'au bout de 48 heures. La persistance simultanée et prolongée d'une forte activité dans le foie et la vésicule, et dans le tube digestif, font penser à l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

...

c) voie rectale :

Des souris de 20 g reçoivent dans le rectum 0,05cm3 de masse à suppositoire (Suppocire L) contenant 1,5 microcurie de 14 C-diéthylaminoéthyl-phényl-imino-oxadiazole à une concentration s'élevant au total à 10 mg/cm3. Les animaux reçoivent donc une dose de 25 mg/kg.

Pour les empêcher de se lécher et d'absorber le radioisotope par voie digestive, les souris sont mises en contention dans des boîtes en matière plastique. Le sacrifice a lieu 5 minutes et 1 heure après introduction du produit.

Les autoradiographies sont alors obtenues par la méthode habituelle ; on a utilisé 2 souris par temps.

Voici les résultats :

5 minutes : Il apparaît déjà une forte activité au niveau du foie et du tube digestif, notamment de la paroi de l'intestin. La majeure partie de l'activité reste localisée dans le rectum et la partie correspondante du colon.

1 heure : on retrouve les mêmes aspects qu'au plus fort de l'imprégnation radioactive par voie digestive.

On assiste donc à une pénétration très rapide du médicament dans le milieu intérieur, bien que l'on ne puisse pas empêcher l'expulsion partielle de la masse de suppositoires par suite de la défécation produite par la manipulation des animaux.

La radioactivité suit ensuite sa destinée habituelle: excrétion biliaire et rénale, cycle entéro-hépatique.

d) Essai d'intoxication :

On a vu,lors de l'étude de la toxicité aigüe de ce produit, qu'il était convulsivant à hautes doses. Il pouvait être intéressant de savoir si, par voie digestive, il se comportait alors de la même façon qu'à dose faible par voie veineuse, si, par conséquent, il y avait un seuil de passage de la barrière hémato-encéphalique.

Une dose sûrement convulsivante de 300 mg/kg et de 1,5 microcurie/20 g a été administrée à quatre souris de 20 g. 5 minutes après se manifestaient les premiers troubles du système nerveux central, sous les aspects de rotations en tonneau. Les animaux ont été sacrifiés à ce stade et autoradiographiés.

Voici les résultats :

La radioactivité imprègne tous les tissus. Le foie et le rein concentrent plus que jamais le carbone ^{14}. Quant au système nerveux central, et contrairement à ce qu'on pouvait attendre d'après les résultats de la voie veineuse, il ne se détache guère de l'ensemble de la coupe, bien qu'il soit radioactif. Par conséquent, le rapport :

$$\frac{\text{traceur radioactif}}{\text{dose totale}}$$

restant constant, il ne semble pas que même à dose toxique le produit puisse envahir massivement le cerveau. Il est toutefois possible que le peu qui réussisse à s'y fixer soit responsable des troubles nerveux que l'on constate.

...

e) Etude de la perméabilité placentaire (4 souris) :

Des souris sont prises à divers stades de leur gravidité. Elles reçoivent, par sonde gastrique, 50 mg/kg de diéthyl-amino phényl imino oxadiazole 1,5 microcurie pour 20 g. On attend une heure pour les sacrifier et faire les autoradiographies. Pour cette dernière opération, on garde uniquement la partie abdominale si le corps de l'animal excède les dimensions de la platine du microtome.

L'examen des autoradiographies des foetus et des placentas montre que la barrière placentaire n'est pas franchie dans les conditions de l'expérience. On ne relève pas de radioactivité au niveau du liquide amniotique, ni au niveau du foetus. Lorsque les foetus sont âgés, c'est-à-dire proches de la délivrance, ni leur foie ni leur rein ne concentrent de radioactivité.

Le cliché n° 7 montre l'imprégnation des organes par la radioactivité.

f) Etude de la résorption après injection sous-cutanée (4 souris par temps) :

Des souris reçoivent 10 mg/kg de produit et 1,5 microcurie pour 20 g de poids corporel. Nous avons pratiqué l'injection sous la peau de la région cervicale, puis sacrifié les animaux au bout d'1 heure et 2 heures 1/2. Les autoradiographies montrent à chaque temps de sacrifice une rétention de la radioactivité dans le tissu adipeux situé au lieu de l'injection. Cette rétention n'est pas complète puisque les organes qui se sont imprégnés de radioactivité lors des expériences précédentes en contenaient ici aussi. Mais elle explique peut-être en partie la différence de toxicité aigüe entre la voie digestive et la voie sous-cutanée.

II. Etude du catabolisme :

Pour préciser l'élimination et la métabolisation du produit, nous avons procédé à la séparation radiochromatographique des produits de dégradation de l'urine et de la bile et mis en évidence les conjugaisons qu'ils pourraient avoir subies dans l'organisme. Nous allons exposer les phases successives de cette expérience.

1. Recueil des urines et des feces :

Nous disposions pour cela de cages à métabolisme conçues au C.E.A. de Saclay pour ce type d'études.

Grosso modo, voici comment elles se présentent : la souris se trouve sur un grillage métallique recouvrant un entonnoir soudé à un manchon cylindrique fermé par un couvercle. Un système de manchons intérieurs fait que les urines coulent le long de la paroi alors que les excréments tombent au centre du dispositif. Des orifices sont prévus pour la canule d'un biberon et pour l'accès à une mangeoire. A raison d'une souris par cage, nous recueillons les urines et les feces de 24 heures.

2. Traitement des excréments et des urines :

a) Urines de 24 heures :

Les urines de 24 heures sont alcalinisées à l'ammoniaque à pH 12 et extraites au chloroforme dans une ampoule à décantation. L'extractum chloroformique est évaporé à l'air chaud (50°C) et le résidu repris par 0,5 cm3 de chloroforme.

Les eaux-mères sont ensuite acidifiées à pH 1

à l'aide d'acide chlorhydrique et extraites à nouveau par le chloroforme. Le résidu est à nouveau repris par le chloroforme.

b) Excréments de 24 heures :

Broyés dans l'eau, ils sont également extraits en milieu successivement acide et alcalin par le chloroforme. Les résidus sont repris par du chloroforme.

c) Bile :

Nous avons procédé de deux façons :

- d'après les autoradiographies, nous savons qu'au bout d'une heure suivant l'absorption orale, le foie est en plein travail de désintoxication. Nous prélevons donc la vésicule de la Souris à ce moment.
- d'autre part, la radioactivité fécale représente la partie de la radioactivité biliaire qui n'a pas été réabsorbée ; à cette partie peut d'ailleurs s'ajouter un résidu du produit initial qui a pu échapper à l'absorption intestinale.

3. Radiochromatographies :

Nous avons accordé une nette préférence à la chromatographie en couche mince en raison de sa rapidité. Nous avons opéré sur Kieselgel G. Merck, en couche de 250 μ. Le solvant de migration était tantôt le mélange eau/butanol tertiaire/acide acétique, tantôt

...

le mélange acétone/chloroforme/diéthylamine (°)(35). Après dépôt des taches sur la ligne de départ, la migration prenait environ une heure. Les plaques étaient alors soumises à dessication, puis appliquées sur un film Kodirex pendant huit jours à température ordinaire. La plaque était ensuite soumise au réactif de Dragendorff pour révéler au moins l'étalon, dont nous déposions toujours une quantité suffisante pour être dans les limites de sensibilité de ce réactif. En mettant côte à côte la plaque et son autoradiogramme, on avait ainsi sur une même ligne la trace radioactive et la tache colorée correspondant à l'étalon ; éventuellement s'y ajoutaient les taches radioactives et colorées correspondant aux extractions ou aux urines pures.

4. Résultats :

Il ressort de ces essais préliminaires que le produit initial, c'est-à-dire le dérivé ^{14}C diéthylaminoéthyle est totalement métabolisé dans l'organisme de la Souris. Par contre, des taches apparaissent, qui montrent que la molécule est transformée en plusieurs métabolites que nous n'avons pas encore identifiés.

5. Conclusion de cette étude :

L'autoradiographie permet de dire rapidement si le produit étudié présente une affinité particulière

---

(°) La composition de ces solvants était la suivante:

eau	/	butanol tertiaire	/	acide acétique
37,5		90		22,5 cm3

acétone	/	chloroforme	/	diéthylamine
60		75		15 cm3

pour un organe déterminé et si son existence se prolonge dans le corps de l'animal. Il résulte de nos expériences que les seuls organes où l'on constate une accumulation de la radioactivité sont le foie et les reins, organes qui en assurent l'élimination.

Ces faits sont vérifiés pour toutes les voies d'administration que nous avons utilisées : intraveineuse, digestive, sous-cutanée, rectale. Si l'on tient compte de la rapidité avec laquelle se fait l'élimination totale, il semble que l'on n'ait pas à redouter de fixation dans l'organisme.

Bien que l'on n'obtienne ainsi que des indications qualitatives sur la localisation de la radioactivité, on peut affirmer que le produit est rapidement métabolisé ; en effet, sur les radiochromatogrammes de bile et d'urine de Souris, on ne retrouve plus le produit initial ; par contre, il apparaît plusieurs produits de transformation.

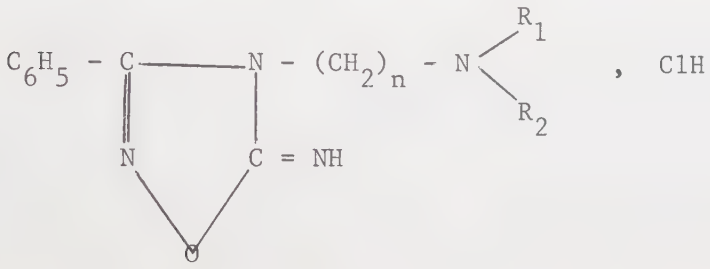
L'identification de ces fractions radioactives nécessiterait de longs travaux. Il n'est cependant pas impossible que la chaîne latérale, portant les carbones radioactifs, évolue pour son propre compte, et que le noyau phényliminooxadiazole ou ses produits de transformation continuent à exercer une action pharmacodynamique dans l'organisme.

Enfin, l'absence de pénétration de la radioactivité dans les foetus de Souris et leurs annexes est un élément rassurant dans le domaine de la tératogénèse: il vient confirmer l'innocuité du produit pour la descendance d'une façon particulièrement nette.

...

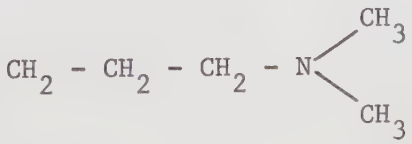
C O N C L U S I O N S

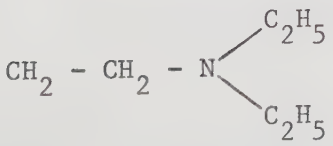
L'étude pharmacologique que nous avons exposée a porté sur un certain nombre de composés dont la formule générale est la suivante :



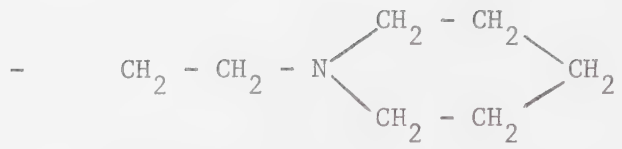
Il s'agit donc des chlorhydrates de dialcoylaminoalcoyl-4 imino-5 phényl-3 oxadiazole 1.2.4.

Les produits étudiés portaient, sur l'azote nucléaire 4, les substituants suivants :

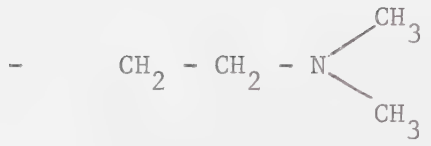
-  diméthylaminopropyle

-  diéthylaminoéthyle

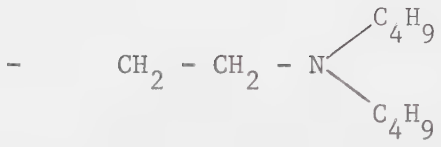
...



pipéridinoéthyle



diméthylaminoéthyle



dibutylaminoéthyle

Certains dérivés du noyau oxadiazole 1.2.4 avaient déjà reçu des applications industrielles ; d'autres dérivés, appartenant à la série des aryl-3 dialcoylaminoalcoyl-5 oxadiazoles 1.2.4 avaient été étudiés essentiellement pour leurs propriétés antitussives.

Nous avons mis en évidence un certain nombre de propriétés originales caractérisant la série des dialcoylaminoalcoyl phényl imino oxadiazoles, à savoir des propriétés coronarodilatatrices, vasodilatatrices périphériques, antispasmodiques, antitussives, anesthésiques locales, analgésiques centrales et antiinflammatoires.

Ces propriétés sont toutes présentes, mais à des degrés divers, sur les cinq dérivés que nous avons étudiés.

L'action coronarodilatatrice a été étudiée in vitro et in vivo. L'étude in vitro, utilisant la technique de LANGENDORFF (22) modifiée par CHARLIER (5), a montré la nette prééminence des dérivés diéthylaminoéthyle et

...

dibutylaminoéthyle. L'activité de ces deux dérivés a été confirmée sur l'animal entier, en l'occurrence le Chien, par mesure du débit du sinus coronaire et de la teneur en oxygène du sang coronaire veineux. L'intensité de l'action coronarodilatatrice nous a conduit à faire des recherches sur la circulation périphérique. Ici encore, les dérivés diéthylaminoéthyle et dibutylaminoéthyle ont montré une activité très forte. Nos résultats sont d'autant plus satisfaisants qu'ils découlent de l'emploi d'une méthode évitant tout traumatisme, la rhéographie d'impédance, dont nous avons exposé le principe et les conditions d'application.

Pour compléter l'étude de ces deux dérivés dans le domaine cardiovasculaire, on a cherché à mettre en évidence des propriétés antifibrillatoires chez le Rongeur (Rat, Cobaye) et chez le Chien : les deux produits se sont avérés efficaces, tant sur la fibrillation ventriculaire que sur la fibrillation auriculaire.

Poursuivant nos recherches, nous avons abordé l'étude de l'action antispasmodique sur la fibre lisse in vitro, tant du point de vue cholinergique que papavérinique. Nous avons constaté une nette prédominance de l'action antispasmodique papavérinique, l'action anticholinergique n'étant nette que pour le dérivé dibutylaminoéthyle.

Nous avons montré que tous les représentants de cette série possédaient une action anesthésique locale. Ici encore, les dérivés diéthylaminoéthyle et dibutylaminoéthyle l'emportent, surtout comme anesthésiques locaux de surface. Nous avons indiqué les limites de cette activité : une mauvaise tolérance locale des produits.

Il existe aussi une action analgésique centrale mais par voie parentérale seulement ; nous en avons limité l'étude aux deux termes les plus actifs de la série. :

L'étude de l'activité antiinflammatoire de ces dérivés chez le Rat nous a permis d'obtenir les renseignements suivants ;

...

A. Action antiexsudative :

a) Oedèmes au formol : seuls les dérivés diméthylaminoéthyle et pipéridinoéthyle semblent inactifs aux doses mises en jeu.

b) Oedèmes à la carragéenine : le dérivé diéthylaminoéthyle semble inactif à la dose de 50 mg/kg v.b., alors que les autres sont actifs.

Ces produits, lorsqu'ils agissent, le font à des doses quatre à vingt fois inférieures à celle de la phénylbutazone, employée comme étalon.

B. Action antiproliférative :

Par la méthode des implants de coton, il semble que les dérivés dibutylaminoéthyle et diméthylaminopropyle l'emportent sur leurs homologues. Toutefois, ces produits restent actifs par voie digestive, contrairement à l'hydrocortisone administrée par la voie intra-musculaire. La propriété antiinflammatoire est donc ici encore incontestable.

L'action antitussive, étudiée chez le Cobaye par exposition à un aérosol irritant, donne des résultats positifs ; l'efficacité du dérivé diéthylaminoéthyle égale celle de la codéine, compte tenu de la différence des voies d'administration.

Une fois précisées les propriétés pharmacodynamiques de cette série chimique, nous avons essayé d'expliquer le mode d'action des dérivés diéthylaminoéthyle et dibutylaminoéthyle sur la circulation coronaire et de suivre le métabolisme du dérivé diéthylaminoéthyle à l'aide des éléments radioactifs.

Nous avons écarté l'hypothèse d'une action purement analgésique ou d'une inhibition des monoaminooxydases.

Nous pensons que l'activité antiangoreuse, observée chez l'Homme, pourrait être due, en partie au moins, à une action antispasmodique sur la musculature lisse des vaisseaux coronaires et peut-être aussi à une amélioration du rendement cardiaque.

Les études autoradiographiques ne montrent pas de fixation élective du dérivé diéthylaminoéthyle sur un organe déterminé ; chez la Souris, l'élimination de la radioactivité est totale au bout de 48 heures au plus, sous l'action combinée des émonctoires hépatique et rénal. Les chromatographies d'urine et de bile de Souris montrent que le produit subit des transformations dans l'organisme.

L'examen des formules chimiques de ces composés montre que le maximum d'activité dans presque tous les domaines se retrouve lorsque la chaîne latérale greffée sur l'azote 4 du noyau oxadiazole comporte deux carbones et que les substituants de l'azote aminé de cette même chaîne ont une certaine longueur : éthyle et butyle.

B I B L I O G R A P H I E

1. BERNE R.M.

Circulat.Res. 1958, 6, 644.
Effect of Epinephrine and Norepinephrine on Coronary Circulation.

2. BINET L., BURSTEIN M.

C.R. Acad.Sci. 1945, 221, 197.
Sur une nouvelle méthode de perfusion avec du sang circulant. Techniques, Applications.

3. BÜLBRING E., WAJDA J.

J. Pharmacol. 1945, 85, 78.
Biological comparison of local anesthesics.

4. CAHEN R., HIRSCH C.

C.R. Acad.Sci. 1960, 251, 161.
Etude pharmacodynamique de l'aubier du Tilia sylvestris Desf. Action vasomotrice.

5. CHARLIER R.

Vasodilatateurs coronariens. Monographies de physiologie causale. VOL. II. 1962.
Editeurs : GAUTIER-VILLARS, Paris.

6. COHEN Y., DELASSUE H.

C.R. Soc. Biol. 1959, 153, 300.
Modifications de la méthode d'autoradiographie de S.Ullberg sur coupes de souris entières.

7. DELLA PORTA G.

Proc. European Soc. Study Drug Tox. Vol. III 1964, p.29.
Excerpta Med. Foundation, Amsterdam.
The Study of chemical substances for possible carcinogenic action.

...

8. DOMENJOZ R.

Arch. exp. Path. Pharmak. 1952, 215, 19.
Zur Auswertung hustenstillender Arzneimittel.

9. DRAGENDORFF - voir (23)

10. EICHLER O., SMIATEK A.

Naunyn-Schmiedebergs Archiv.für exp.Path.Pharmak 1940, 194, 621.
Versuche zur Auswertung von Mitteln zur Bekämpfung des Reizhustens.

11. ELOY F.

Fortschr. Chem. Forsch. 1965, 4, 808.
A review of the chemistry of 1.2.4 - Oxadiazoles.

12. FAM W.M.

Communication - Intern. Sympos. on Methods in Drug Evaluation.
Milan, du 20 au 22 septembre 1965.

13. GREGG D.E., PRITCHARD W.H., SHIPLEY R.E., WEARN J.T.

Am. J. physiol. 1943, 139, 726.
Augmentation of blood flow in the coronary arteries with elevation of right ventricular pressure.

14. GREGG D.F., SHIPLEY R.E.

Am. J. Physiol. 1947, 151, 13.
Studies of the venous drainage of the heart.

15. HALPERN B.N., DRUDI C., BARACCO, BESSIRARD D.

C.R. Soc. Biol. 1962, 156, 769.
Toxicité de groupe par l'amphétamine et action de la réserpine, de la chloropromazine et des I.M.A.O.

16. KAINDL F.

Arch. Kreisl.-Forsch. 1954, 20, 247.
Rhéographie peripherer Arterien. Eine neue Methode zur Beurteilung arterieller Gefässe.

17. KAVERINA N.V.

Pharmacology of the Coronary Circulation.
Editeurs : Pergamon Press, Oxford. 1965.

18. KETY S.S., SCHMIDT C.F.

Amer. J. Physiol. 1945, 143, 53.
The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations.

19. KIESE M., LANGE G.

Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 1957, 231, 149.
Calorimetrische Messung der Durchblutung des Herzmuskels.

20. KNAFFL-LENZ E.

J. Pharmacol. 1926, 29, 407.

21. KONZETT H., RÖSSLER R.

Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 1940, 195, 71.
Versuchsanordnung zur Untersuchung an der Bronchialmuskulatur.

22. LANGENDORFF O.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 1895, 61, 291.
Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen.

23. LEBEAU P., JANOT M.

Traité de Pharmacie Chimique Tome IV p.2695.
Editeurs : MASSON, Paris, 1955-56.

...

24. LENCE P.

Arch. intern. Pharmacodyn. 1962, CXXXVI, 237.
A new device for plethysmoscopic measuring of small objects.

25. LUMB G.D., HARDY L.B.

Amer. J. Path. 1962, 41, 65.
Collateral circulation and survival related to gradual occlusion of the right coronary artery in the pig.

26. MEIER R., SCHULER W., DESAULLES P.

Experientia 1950, 6, 469.
Zur Frage des Mechanismus der Hemmung des Bindegewebswachstums durch Cortisone.

27. MEYER F.

Communication personnelle. 1963.

28. MEYER O.B.

Z. Biol. 1906, 48, 352.
Über einige Eigenschaften der Gefässmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung.

29. MORAVITZ P.(*) ZAHN A.(*)

Zbl. Physiol. 1912, 26, 465.
Über den Koronarkreislauf am Herzen in situ.

30. MOUKHTAR A.

C.R. Soc. Biol. 1909, 66, 187.
De l'action des alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons nerveuses sensitives cutanées.

31. NOLF P.

Arch. intern. Physiol. 1905, 3, 1.
Des Modifications de la Circulation du Sang chez le Chien après extirpation du Foie.

(*) modifiée par MERCIER J., GAVEND M. et coll.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1959, 122, 394.

32. PALMA E.C., PASSANO M., GUEVARA A., PERILLO W., FERNANDEZ E., COLEMAN W.G.

J. cardiovasc. surgery (Torino) 1964, 5, 530.
Experimental hemodynamic arteriosclerosis of the coronary artery.

33. PISSEMSKI H.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 1914, 156, 426.
Über den Einfluss der Temperatur auf peripherische Gefässe (Isoliertes Kaninchenohr).

34. RANDALL L.O., SELITTO J.J.

Arch. intern. Pharmacodyn. 1957, CXI, 409.
A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue.

35. RANDERATH K.

Chromatographie sur couches minces. p.27.
Editeurs : GAUTIER-VILLARS, Paris, 1964.

36. REGNIER J.

C.R. Acad. Sci. 1923, 177, 558.
Mesures de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la cornée par les anesthésiques locaux.

37. REIN H.

Z. Biol. 1927, 87, 394.
Die Thermo-Stromuhr. Ein Verfahren zur fortlaufenden Messung der mittleren absoluten Durchflussmengen in Gefässen in situ.

38. RODBARD S., GRAHAM G.R., WILLIAMS F.

J. Appl. Physiol. 1953, 6, 311.
Continuous and simultaneous measurement of total coronary flow, venous return and cardiac output in the Dog.

39. SCHERF D., MORGENBESSER L.J., NIGHTINGALE E.J., SCHAEFFELER K.T.

Cardiologia 1950, 16, 232.
Mechanism of ventricular fibrillation.

40. SCHUHFRIED H.

Rheographie, eine Methode zur Beurteilung peripherischer Durchblutung.
Editeurs : Verlag Dietrich Steinkopf, Darmstadt, 1959.

41. SHIPLEY R.E., WILSON C.

Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 1951, 78, 724.
On improved recording rotameter.

42. SILVESTRINI B., POZZATI C.

Arch. int. Pharmacodyn. 1960, 129, 249.
Antitussive Activity and other Pharmacological Properties of six Oxadiazoles.

43. SILVESTRINI B., POZZATI C.

Brit. J. Pharmacol. 1961, 16, 209.
Pharmacological Properties of 3-Phenyl-5 beta-diethylaminoethyl-1.2.4-oxadiazole.

44. STEPHENSON G.

J. physiol. 1948, 107, 162.
An outflow recorder useful for detecting small amounts of vasopressin.

45. STERNE J., HIRSCH C.

IV° Congrès Européen de Cardiologie, Prague 1964.
Recherches pharmacologiques et cliniques sur des phényl-oxadiazoles utilisables dans le traitement de l'angine de poitrine.

46. STERNE J., HIRSCH C.

THERAPIE, 1965, XX, 89.
Propriétés pharmacologiques de certains phényl-iminooxadiazoles. 1er mémoire : coeur et système nerveux.

47. STEPNE J., HIRSCH C.

Thérapie, 1965, XX, 95.
Phényliminooxadiazoles, pharmacologie (suite) et applications au traitement de l'angine de poitrine. 2e mémoire.

48. STERNE J.

Entretiens de Bichat, 1965, Thérapeutique. (Expansion scientifique française, p.21)
Possibilités thérapeutiques du 3-phényl 5-imino 1.2.4-oxadiazole dans l'angine de poitrine.

49. TIEMANN F., KRÜGER P.

Ber. 1884, 17, 1685.
Über Amidoxime und Azoxime.

50. VALETTE G., ROUX M.

Thérapie 1956, 11, 337.
Sur un polypeptide à propriétés vaso-dilatatrices et spasmolytiques extrait des ganglions lymphatiques.

51. WEST J.W., KOBAYASHI T., GUZMAN S.V.

Circul. Research 1958, 6, 383.
Coronary artery catheterization in the intact Dog.

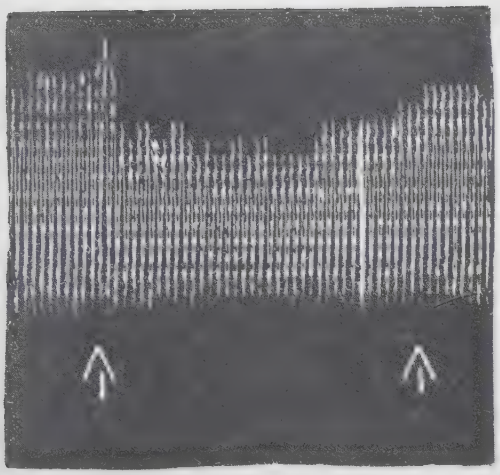
52. WINBURY M.

Intern. Symposium on Methods in Drug Evaluation. Milan, Septembre 1965.
Problems in Laboratory Evaluation of Drugs for the Therapy of Angina pectoris.

53. WOOLFE G. McDONALD A.D.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944, 80, 300.
Evaluation of analgesic action of Pethidine hydrochloride.

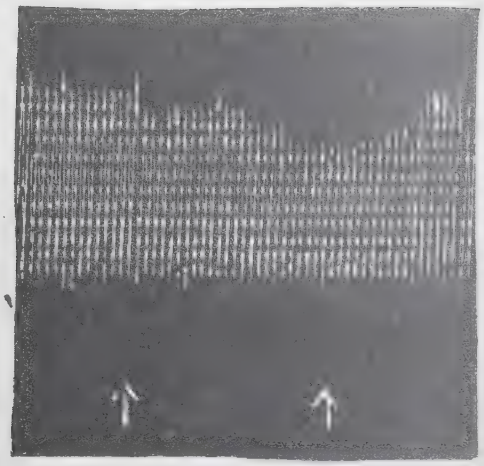
a



T_Y T_Y

$Cl^2Ba.10^{-4}$

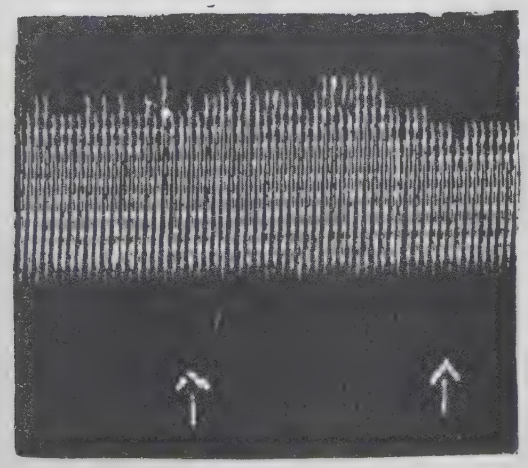
b



$T_Y + LA1211.10^{-6}$ T_Y

$+ Cl^2Ba\ 10^{-4}$

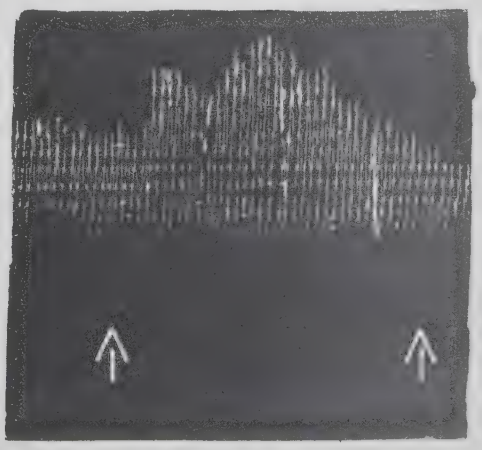
c



$Y + LA1211.10^{-5}$ T_Y

$Cl^2Ba\ 10^{-4}$

d



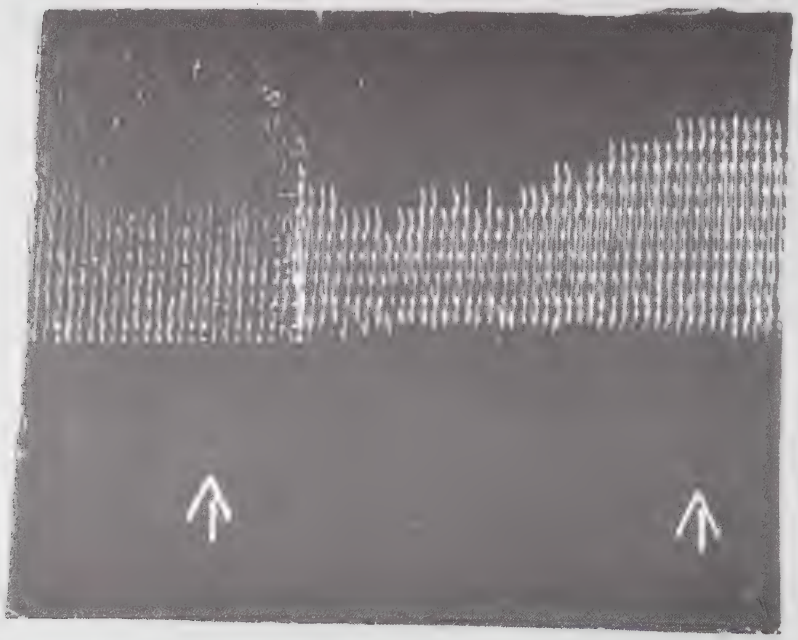
$T_Y + LA1211.10^{-4}$ T_Y

$+ Cl^2Ba.10^{-4}$

Cliché n° 1

Antagonisme entre le dérivé diéthyle (n° de code LA 1211) et le chlorure de Baryum sur le débit coronaire d'un coeur de Lapin isolé.

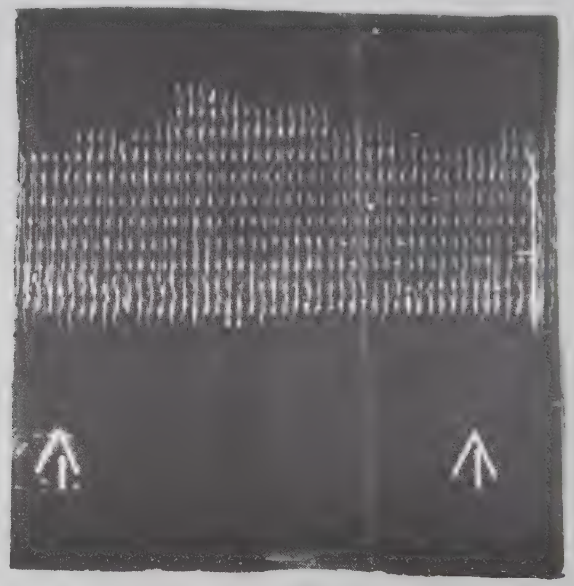
Ty = liquide de Tyrode



a

TY TY

+ PH 0,005u/ml



b

TY + LA1211 10^{-6} TY

+PH 0,005u/ml

Cliché n° 2

Antagonisme entre le dérivé diéthyle (n° de code LA 1211) et l'extrait de post-hypophyse sur le débit coronaire d'un coeur de Lapin isolé.

Ty = liquide de Tyrode

a
b
Ty +
LA 1211 10-5
Ty pur
c
d

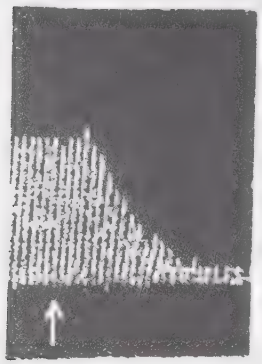
Cliché n° 3

Réversibilité de l'action inotrope négative du dérivé diéthyle sur le coeur de Grenouille isolé.

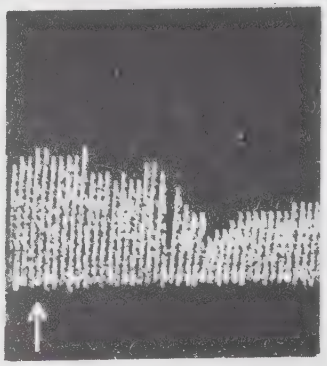
Ty = liquide de Tyrode

ANTAGONISME ENTRE 1221 ET AGENTS VASOCONSTRICTEURS

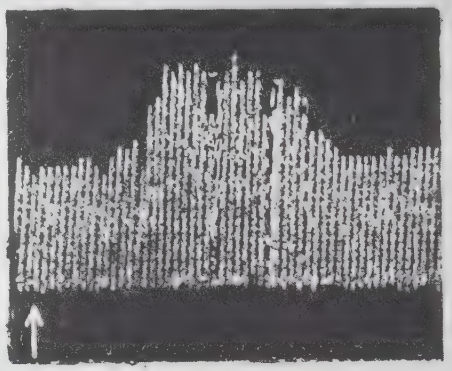
- COEURS ISOLES de LAPINS -



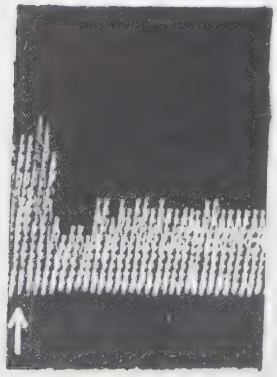
Ty + Post. H.
0,01 UI/ml



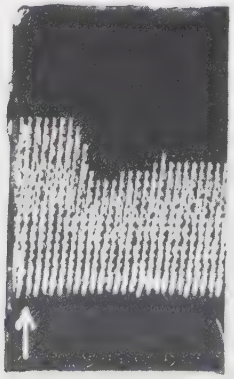
Ty + Post. H.
+ 1221 10^{-6}



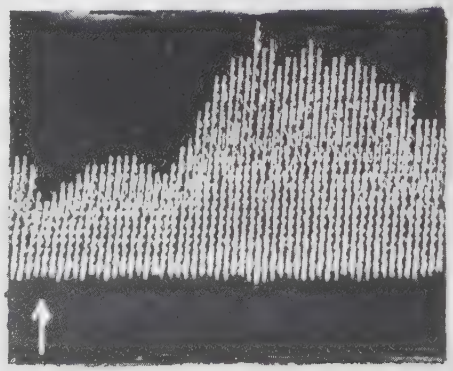
Ty + Post. H.
+ 1221 10^{-5}



Ty + Cl_2Ba
10^{-4}



Ty + Cl_2Ba
+ 1221 10^{-6}



Ty + Cl_2Ba
+ 1221 10^{-5}

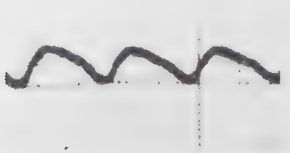
Cliché n° 4

Antagonismes entre dérivé dibutyle (n° de code LA 1221) et posthypophyse (haut), ou Cl_2Ba (bas) sur le coeur isolé de Lapin.

Ty = liquide de Tyrode

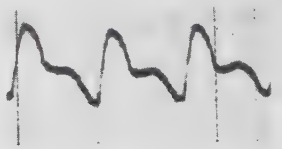
RHEOGRAMME de CHIEN

PRIS à la PATTE ARRIÈRE



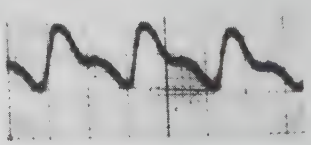
1

Avant 1221
(p.art. 8cm/Hg)



2

2 min après



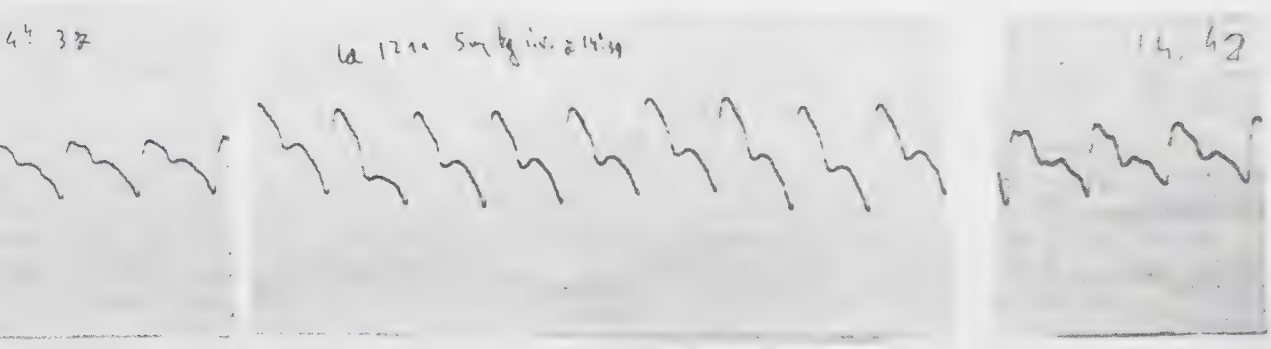
3

10 min. après 1221 2 mg/kg i.v.

Surface d'onde en mm² :	23	18	20	41	36	42	34	32	28

CHIEN n° 5

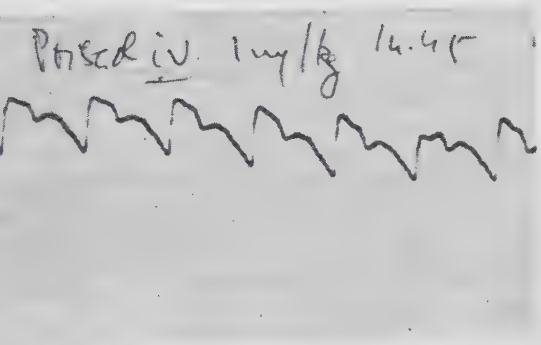
Action sur le rhéogramme d'impédance du dérivé dibutyle (correspond au chien n° 5 de la page 80)...



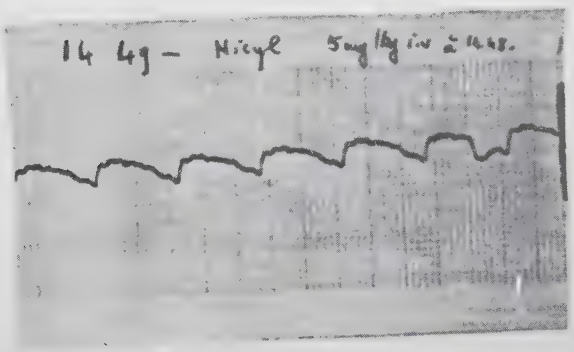
Témoins

1 minute après LA 1211 - 5 mg/kg i.v.

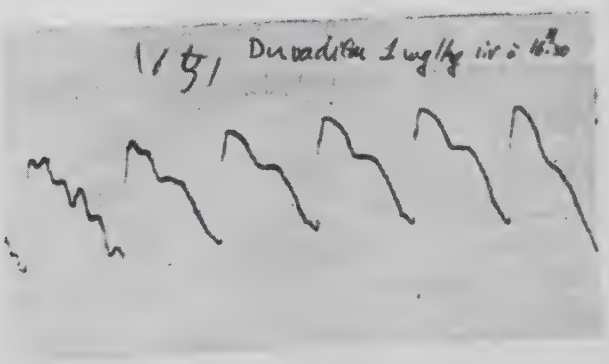
3 minutes après
LA 1211 -5 mg/kg i.v.



minute après Tolazoline
1 mg/kg i.v.



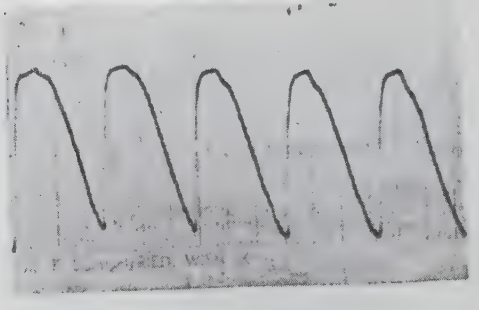
1 minute après nicotinate de Na
5 mg/kg i.v.



1 minute après Inoxsuprine
1 mg/kg i.v.

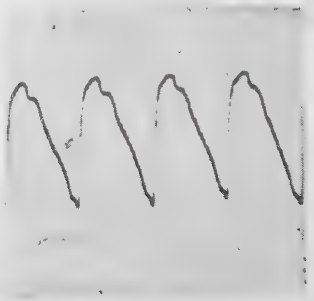
Cliché n° 5bis

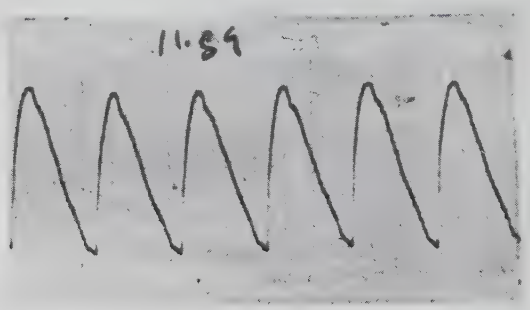
Rhéogramme d'impédance pris à la patte du Chien. Action comparée du dérivé diéthyle (n° de code LA 1211) et de divers vasodilatateurs connus.



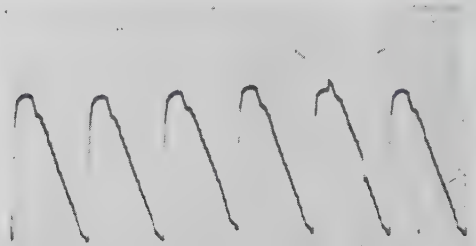
2. 1 MIN. après
LA 1211 10mg/kg
i.v.

1. TRACÉ de BASE





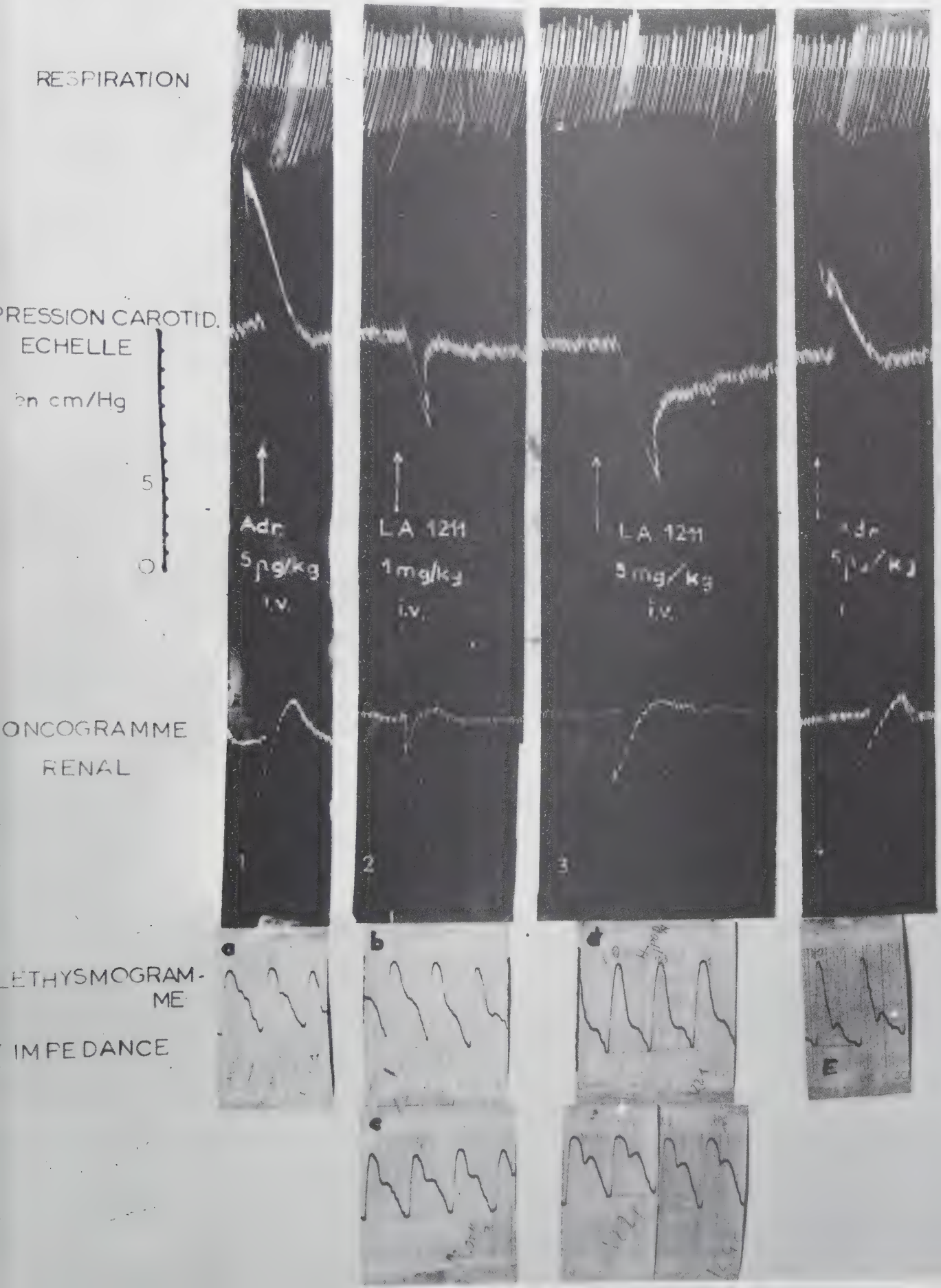
3. 6 MIN. après



4. 17 MIN. après

Cliché n° 5ter

Action du dérivé diéthyle (n° de code LA 1211)
sur le rhéogramme d'impédance d'un Chien.


RESPIRATION
PRESSION CAROTID.
ECHELLE
en cm/Hg
5
0
Adr.
5 µg/kg
i.v.
LA 1211
1 mg/kg
i.v.
LA 1211
3 mg/kg
i.v.
ONCOGRAMME
RENAL
1
2
3
a
b
d
E
LETHYSMOGRAM-
ME
IMPEDANCE
c

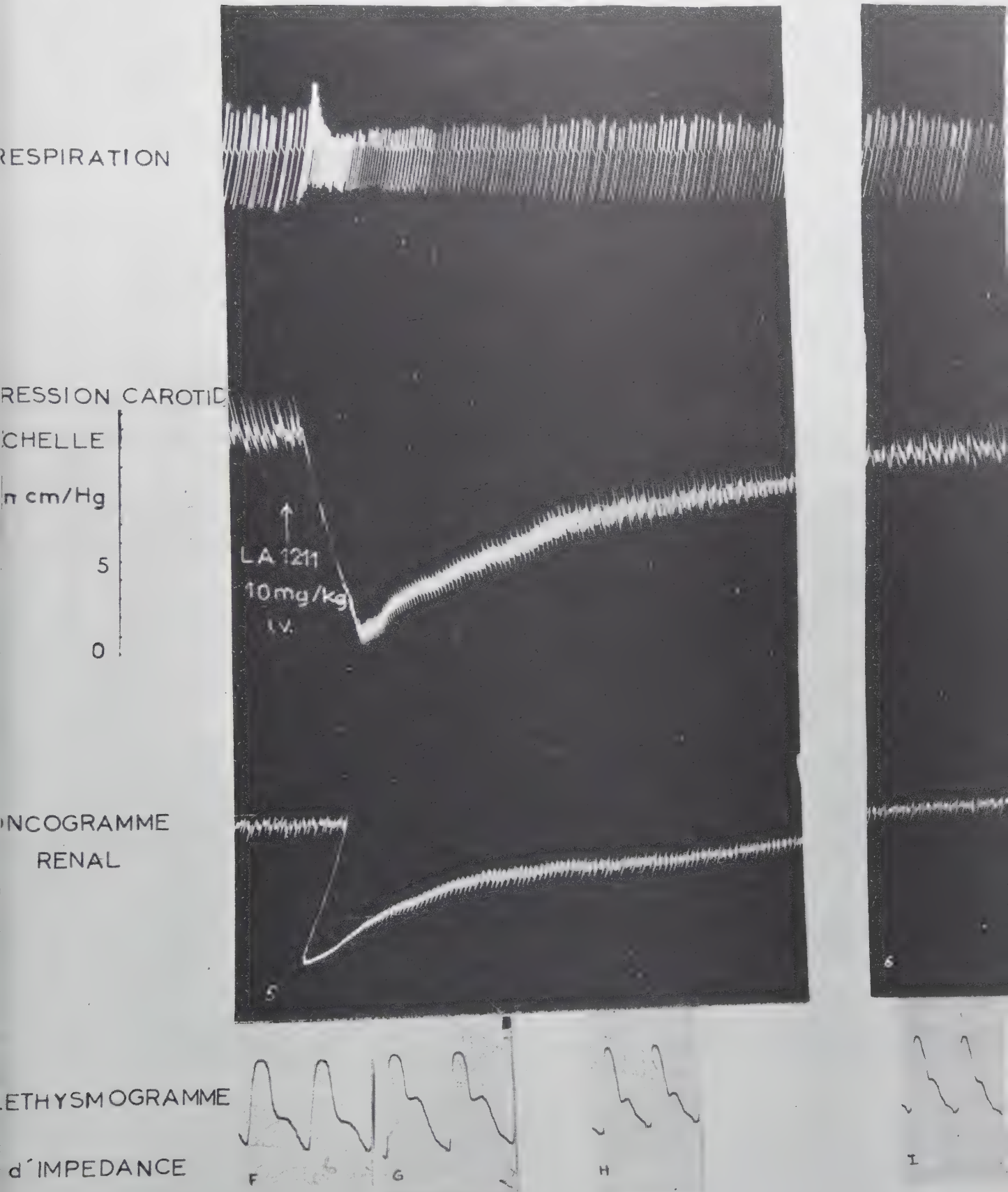
Cliché 5 quater

lère partie

Action du dérivé diéthyle (n° de code LA 1211)

sur diverses fonctions du Chien anesthésié

Temps après injection	a) avant injection	b) 1 min. après inj. 1 mg/kg	c) 3 min. après inj. 1 mg/kg	d) respectivement 1,8 et 21 min. après injection 5 mg/kg i.v.
Surface d'ondes du rhéogramme	70 mm2	113 mm2	87 mm2	110 mm2 103 mm2 117 mm2


RESPIRATION
RESSION CAROTID
CHELLE
n cm/Hg
5
0
LA 1211
10 mg/kg
I.V.
NCOGRAMME
RENAL
ETHYSMOGRAMME
d'IMPEDANCE
F
G
H
I

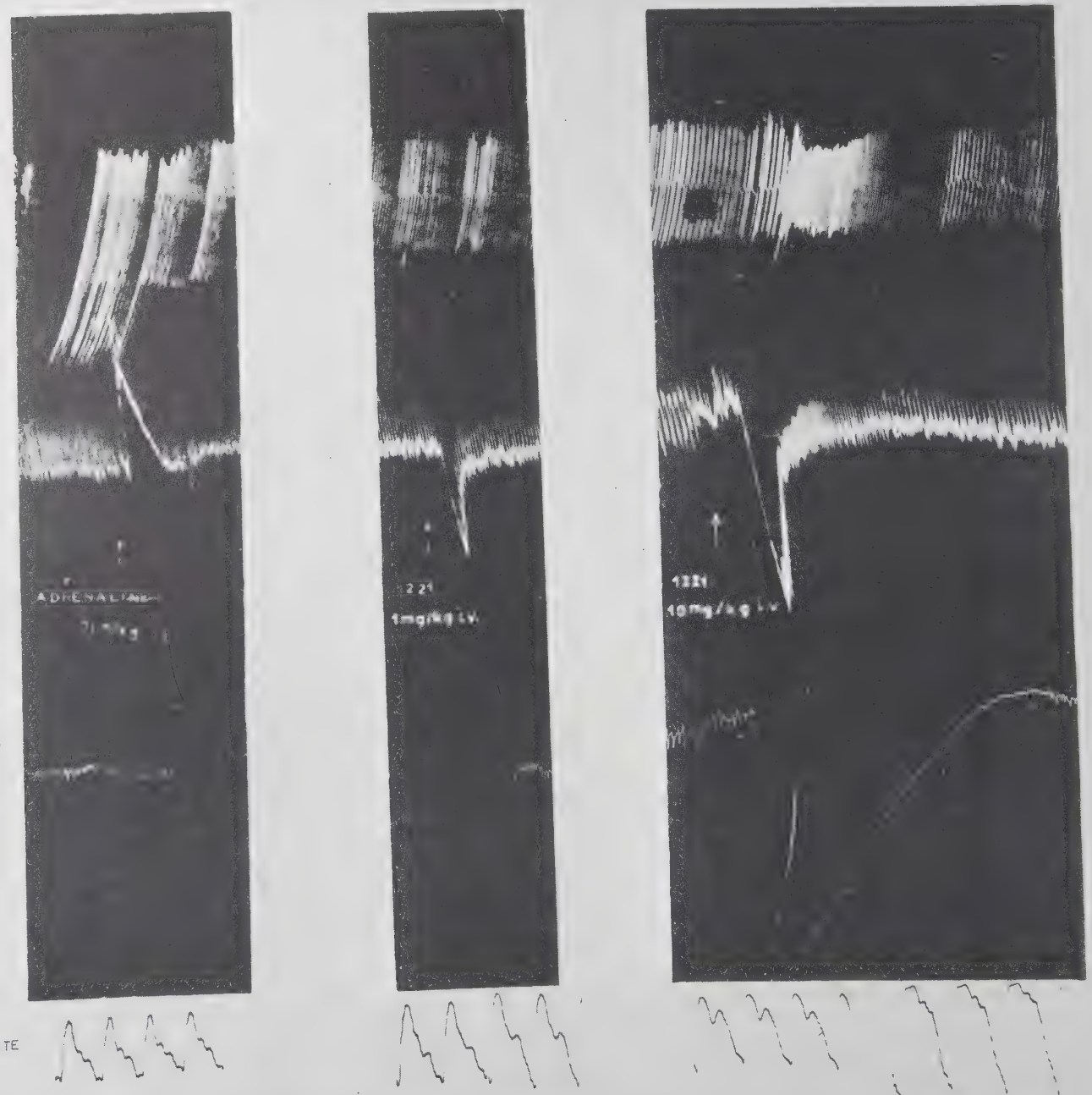
Cliché n° 5quater

2e partie

Action du dérivé diéthyle (n° de code LA 1211) sur diverses fonctions du Chien anesthésié

Temps après injection de 10 mg/kg	f) 1 min.	g) 2 min.	h) 5 min.
Surface d'ondes du rhéogramme	151 mm2	195 mm2	96 mm2

ACTION du DERIVE DIBUTYLE chez le CHIEN

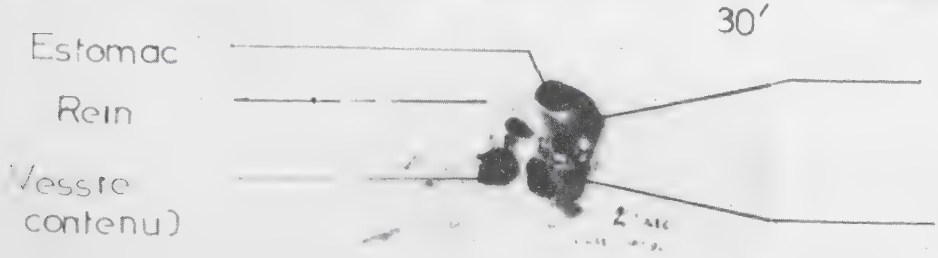


Cliché n° 5 quinquies

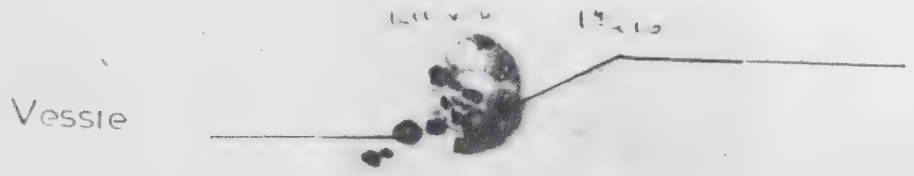
AUTORADIOGRAPHIES de SOURIS

Administration de
^{14}C- LA1211 1,5 pci
50mg/kg v.b.

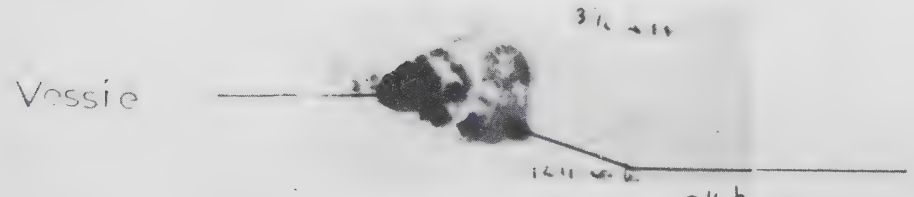
30'



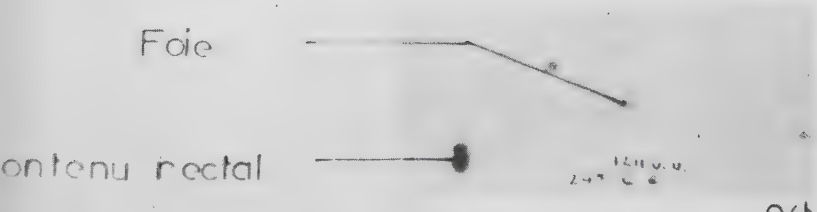
2h



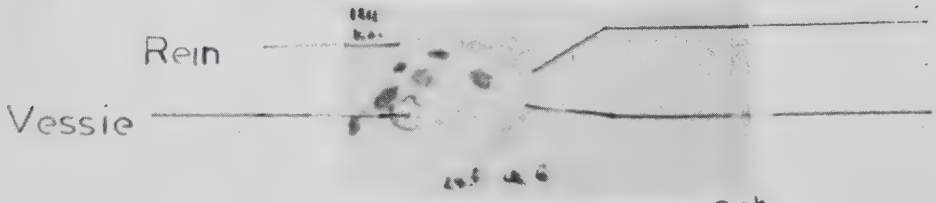
1h



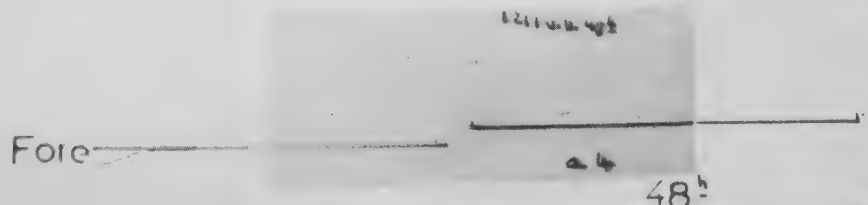
3½h



24h



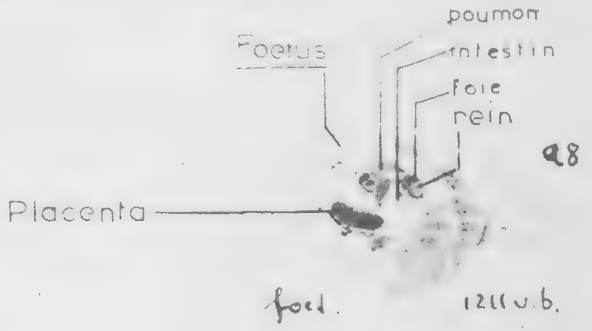
24h



48h

Cliché n° 6

Autoradiographies de souris ayant reçu du dérivé diéthyle (n° de code LA 1211) par voie digestive et cinétique de l'élimination.

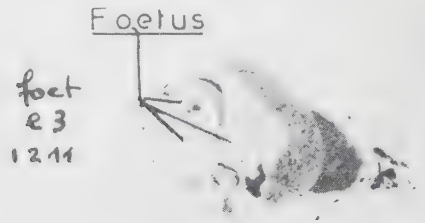


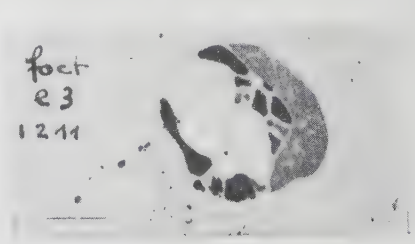
AUTORADIOGRAPHIES

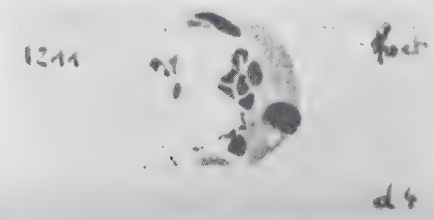
de SOURIS GESTANTES

AGE des FOETUS:

souris	a8	3 sem.
	b2	12 j.
	e3	12 j.
	d4	12 j.







Cliché n° 7

Autoradiographies de souris gestantes ayant reçu du dérivé diéthyle par voie digestive.

Colonne de gauche : coupes de souris

Colonne de droite : autoradiographies

TABLE des MATIERES

		Pages
Introduction		1
Les vasodilatateurs :	aperçu général	2
	1) Rappel anatomique et physiologique	
	2) Méthodes d'étude	4
Les coronarodilatateurs :		
	Méthodes utilisant l'organe isolé	4
	Méthodes in situ	9
	Méthodes de pathologie expérimentale	12
Les vasodilatateurs périphériques :		
	Méthodes in vitro	14
	Méthodes sanglantes	15
	Méthodes non sanglantes	16
Grands groupes chimiques de vasodilatateurs :		
	Dérivés nitrés	21
	Papavérine, Xanthines	22
	Chromones, Flavones Coumarines, IMAO	23
	Divers	24

...

Pages

Les phényliminooxadiazoles :

I. Etude chimique :

Historique 27

Préparation 28

Caractères analytiques 31

II. Etude pharmacodynamique

- Etude toxicologique et tératologique

Toxicité aigüe 32

Toxicité chronique 42

Tératogénèse 48

- Etude pharmacodynamique proprement dite

Action sur les coronaires sur coeur isolé 51

Action cardiotonique 56

Exposé des techniques d'étude de l'action sur les coronaires et la dynamique circulatoire chez le Chien *in vivo* 59

Exposé des techniques d'étude de l'action antifibrillatoire 63

Résultats de ces études :
dérivé dibutyle 64
dérivé diéthyle 69

Corrélation entre pharmacodynamie et clinique 82

Pages

- Actions pharmacodynamiques diverses:

Pharmacodynamie générale 84

Action antispasmodique 86

Action anesthésique locale 90

Action analgésique centrale 94

Action antiinflammatoire 97

Action antitussive 105

III. Etude métabolique :

- Etude des propriétés I.M.A.O.

in vivo 110

in vitro 113

- Etude du catabolisme par les molécules marquées

Autoradiographie de Souris ayant reçu le produit par diverses voies 115

Radio-chromatographie de divers excréta 123

IV. Conclusions 127